MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
ȘI PREVEDERILOR SOCIALE

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE
ȘTIINȚE MEDICALE DIN R.P.R.

Probleme actuale în patologia cardio-vasculară

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI
PREVEDERILOR SOCIALE

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE
ȘTIINȚE MEDICALE DIN R. P. R.

PROBLEME ACTUALE ÎN PATOLOGIA CARDIO-VASCULARĂ

BUCUREȘTI
1964

Scanned with OKEN Scanner

„Autorii dedică aceste lucrări profesorului dr. Constantin C. Iliescu, cu ocazia celei de a 70-a aniversări a nașterii sale"

Scanned with OKEN Scanner

SUMAR

Pag.

Alexandrow D. — Guanethidine in the treatment of arterial hypertension 9

Arnovljević V. — La signification de l'onde surajoutée à la portion terminale du complexe QRS au cours de l'hypothermie profonde 17

Aubert H. — Patogenia insuficienței cardiace 24

De Bakey M. E. — Diseases of the arterial wall Concepts of Therapy 34

Brauner R., Nițu V., Hoancă O., Miinea I. — Cercetări asupra glicoproteinelor serice în ateroscleroza coronariană 42

Cărpinișan C., Gologan I., Dumitrescu S. — Chirurgia pericarditelor constrictive 50

Ciucă M., Calalb Gh., Saragea Alice, Maximescu Paula, Meitert Eugenia — Studiul proprietăților biologice actuale ale tulpinilor de *Corynebacterium diphtheriae* în dinamica procesului epidemic al difteriei în R.P.R. 59

Condorelli Luigi — Il significato funzionale dei riflessi vascolari barici ad effetto locale per la regolazione della emodinamica distrettuale nei cambiamenti posturali 67

Constantinescu C., Petrescu-Coman V., Mareș Viorica, Sanielevici Sonia, Rusnac C. — Miocardita interstițială tip Fiedler la sugar și copilul mic 81

Crăciun E. C. — Despre pericardita adezivă. Etape morfogenetice și aspecte histofiziologice 86

Dera E., Löhr B. — Die Pathophysiologie der Fallot'schen Tetralogie während und nach der Radikaloperation 103

Enescu I., Tacu V., Arghir A., Cosma M. — Acțiunea potasiului asupra undei *T* anormale 110

Gonțea I. — Grăsimile alimentare și ateromatoza 119

Gottsegen G., Maklári E., Matheides P. — Sur l'épidémiologie de la fièvre rhumatismale 131

Kolff M. D. — Total replacement of the heart by a pump inside the chest 138

Marinescu Voinea, Ionescu M., Păușescu E. — Date teoretice și practice privind utilizarea stopului circulator complet în chirurgia inimi 145

Martin P. — On the surgery of arterial embolism of the limbs 167

Milcu Șt. M., Popovici D. — Cercetări privind explorarea aparatului cardiovascular în feocromocitom 173

Mitov A., Pantev J. — The axonocardiogram in old subjects 196

Moga A., Zăgreanu I. — Nevroza astenică cu predominanța manifestărilor cardiovasculare 202

Myasnikov A. L., Kritzman M. G. — Changes in the velocity of synthesis and decay of lipoproteins in blood serum in experimental atherosclerosis 212

Pavel I., Cîmpeanu S., Chișiu N., Mihalache N., Vișinescu R. — Premise pentru profilaxia alimentară a ateromatozei 217

Pitiș Marcella, Spandonide T., Chivu Viorica — Contribuții la studiul hipertensiunii arteriale la bătrînii cu sindroame tiroidiene și corticosuprarenale 224

Stoia I. — Studii asupra profilaxiei bolii Sokolski-Bouillaud 232

Teitel A., Popescu E. — Cercetări farmacodinamice asupra unor substanțe antifibrilante 239

White P. D. — The challenge of the cerebral circulation 244

Scanned with OKEN Scanner

GUANETHIDINE IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

D. ALEXANDROW *

Guanethidine is a potent hypotensive drug, introduced into clinical practice in 1959 /1, 2/. Since 1960 we had an opportunity to administer this drug to a selected group of patients with advanced hypertension. This report summarises some of our experiences in this field.

Mode of action. In animal experiments guanethidine causes a selective blockade of efferent sympathetic pathways, probably by interfering with the release of norepinephrine at the endings of postganglionic sympathetic fibers / 3, 4 /. In 12 hypertensive subjects we have followed the daily urinary excretion of norepinephrine for several weeks after the beginning of treatment / 5 /. A progressive decrease in norepinephrine excretion — probably reflecting a decreased release of this substance into the circulation — occured in all patients studied. Changes of daily norepinephrine excretion during guanethidine administration are illustrated by fig. 1. For the whole group the amount excreted decreased on the average by 50% during the first, 65% during the second and 80% during the third week of treatment, compared with pre-treatment values.

Transient rise in norepinephrine excretion up to pre-treatment level occured occasionally in some patients, despite continuous administration of guanethidine. This suggests that the blockade of norepinephrine liberation was of a relative character and could be overcome by occasional strong sympathetic stimuli. Most patients retained during treatment the ability to respond with a transient blood pressure rise to acute emotional stimuli. In normal subjects the urinary excretion of free norepinephrine shows regular diurnal variations / 6 /. It is usually highest during morning hours, declines gradually in the afternoon and is lowest at night.

* From II medical department, Medical Academy, Warsaw, Head : prof. dr. med. Dymitr Aleksandrow

Scanned with OKEN Scanner

According to our observations guanethidine administered in therapeutic doses does not abolish this diurnal rhythm of excretion, despite a significant lowering of the total amount excreted. / fig. 2/.

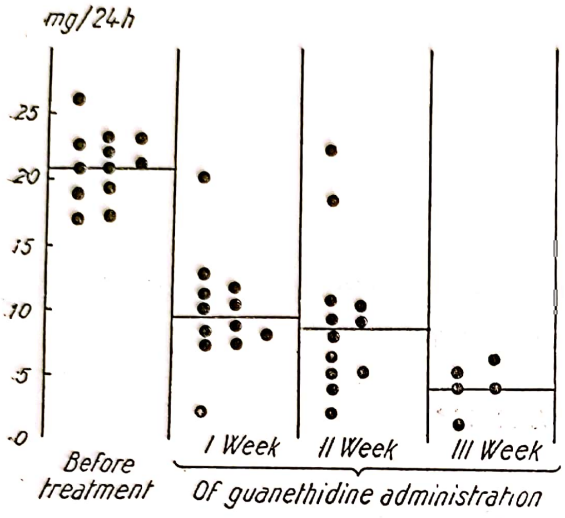


Fig. 1. — Free norepinephrine excretion in hypertensive subjects before and during guanethidine treatment.
Dots represent individual values of daily excretion (means from daily determinations for a week in every patient). Horizontal lines represent mean values for the whole group.

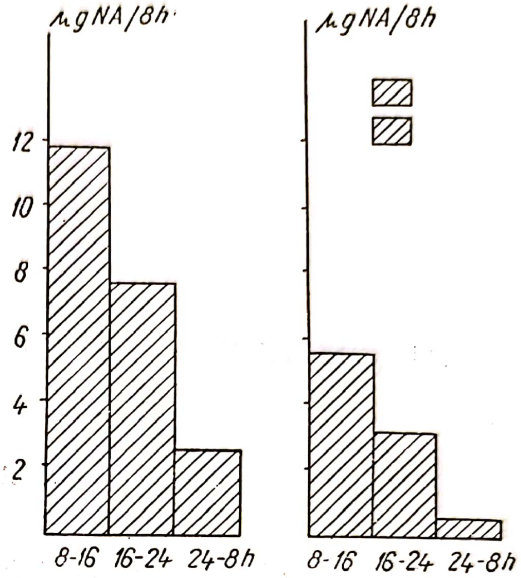


Fig. 2. — Diurnal rhythm of free norepinephrine excretion in hypertensive subjects before and during guanethidine administration.

The hypotensive action of guanethidine is chiefly due to a decreased venous return to the heart, with a secondary decrease in cardiac output. The hemodynamic effect of guanethidine treatment is therefore similar to surgical sympathectomy or ganglion blocking agents. The hypotensive effect is most strongly marked in the upright position. With low doses of the drug it is noticeable in this position only. With increased dosage many patients develop a tendency to orthostatic collapse, usually most distressing during the early morning hours. In some patients a tendency to arthostatic collapse may appear with a dosage still inadequate to control the elevated blood pressure in the recumbent position and create a serious obstacle to effective therapy. Wide difference between pressure values in the standing and recumbent position is more frequent in patients with severe hypertension and advanced vascular changes. Guanethidine does not abolish — and in animal experiments may even potentiate — the pressor effect of circulating norepinephrine / 3,4 /. No benefit can therefore be expected from guanethidine administration in hypertension due to catecholamines secreting tumors.

Patients with pheochromocytoma may indeed respond to guanethidine with a paradoxical blood pressure rise. We have recently seen a patient in whom such hypertensive reaction to guanethidine provided

Scanned with OKEN Scanner

the first warning of the existence of a catecholamine secreting tumor, subsequently proved by other tests.

Clinical results. Table 1 summarises our attempts to control elevated blood pressure with guanethidine in 21 hospitalised patients with severe hypertension. Most subjects have been previously treated with reserpine, hydralazine or a combination thereof and were sent to our department because of inadequate blood pressure control. Patient M.P. with stenosis of the left renal artery had been previously subjected to a nephrectomy, which failed to relieve her hypertension.

Prior to the beginning of guanethidine administration all the patients had been observed for at least a week with no hypotensive medication other than bed rest and moderate restriction of the dietary sodium intake. Morning blood pressure readings obtained at the end of that period are designated as „initial" blood pressure. "Final" blood pressure represents mean values from the daily morning readings during the last week of hospitalisation, after 2 to 5 weeks of guanethidine administration. Guanethidine was given as the only hypotensive drug, starting with 10 to 20 mg daily and then the daily dose was gradually increased up to the desired level. Lowering of diastolic blood pressure in both standing and recumbent positions below 100 mm Hg was regarded as a desired aim of treatment. Such result was actually obtained in 15 out of 21 subjects, with a daily dose of guanethidine ranging from 10 to 50 mg. In 3 subjects, all with advanced vascular changes, diastolic blood pressure could be controlled in the upright position only, because of a very large difference between blood pressure values in the standing and recumbent positions. A marked tendency to orthostatic collapse made impracticable any further attempt to increase the daily dose of guanethidine for those patients; 3 other patients were unresponsive to guanethidine administered in daily doses up to 100 mg. A fair control of the blood pressure was subsequently obtained in two of them by combined administration of guanethidine and naturetin. Combination with a natriuretic agent, usually of the thiazide group, greatly enhances the hypotensive effect of a given dose of guanethidine and helps to obtain satisfactory pressure control in patients unresponsive to guanethidine alone. Care must be taken, however, to prevent episodes of orthostatic hypotension, which are often very distressing in patients receiving combined therapy.

Episodes of orthostatic hypotension occur frequently also in subjects receiving guanethidine as the only drug. Nearly half of our patients complained during treatment of orthostatic dizziness, sometimes accompanied by a feeling of impending fainting when rising from bed in the morning. In 3 patients those unpleasant feelings were severe enough to interfere with regular intake of the drug and — consequently — with effective blood pressure control. Despite daily control of the blood pressure in both positions it was not possible to prevent occasional episodes of sudden orthostatic collapse in some patients.

Muscular exercise creates a situation especially favoring a sudden blood pressure fall in subjects with sympathetetic blockade, because active dilatation of the arteriolar bed in working muscles cannot be adequately compensated by vasoconstriction in other areas.

Scanned with OKEN Scanner

Blood pressure was measured daily in our patients immediately after mild exercise / a walk of several minutes / . In most instances values recorded after exercise did not differe from standing values in the same subjects. In seven patients, however, we occasionaly saw a substantial lowering of blood pressure after exercise. Two of those persons fainted on several occasions when walking in the ward.

Apart from orthostatic hypotension other side-effects were uncommon and rather mild. One patient complained of mild diarrhea, easily controlled by simple dietary means. Several patients complained of muscular weakness, especially in the morning.

Prior to the administration of guanethidine 8 subjects had symptoms or signe suggestive of major atherosclerotic complications of hypertension; 4 of them had coronary disease, manifested by effort angina or healed myocardial infarction, two had healed cerebral thrombosis and two were suffering from intermittent claudication caused by obliterative atherosclerosis of the iliac or femoral artery. Potent hypotensive drugs have to be administered with care to such patients in order not to reduce further their, already low, coronary, cerebral or femoral blood flow.

Most of our patients with atherosclerotic complications have tolerated well the hypotensive action of guanethidine. The only exception was patient M.P. a female with commom iliac artery occlusion, who experienced a transient worsening of her claudication while on full dose of guanethidine. She was able to continue the treatment with a lower daily dose /and only partial blood pressure control /. We have been impressed by very good results obtained in all the four patients with coronary disease. None of them experienced any aggravation of the angina and in three the effort tolerance improved significantly during treatment.

A decrease in coronary blood flow wich might possibly occur during guanethidine administration to hypertensive subjects seems to be adequately compensated by a decrease in left ventricular work at lower pressure level.

Influence of renal functions. Reduction of local blood flow caused by a decrease in cardiac output is usually most critical at the renal level. In 10 of our patients determinations of the PAH and inulin clearances were done before and during treatment. (7).

All determinations were done in the upright position, by the usual technique. The results are summarised in fig. 3. Most subjects showed a significant decrease of PAH clearance, suggesting decreased renal plasma flow during guanethidine administration. Changes of the inulin clearance were less constant and mostly less pronounced, there was however also a tendency toward a decrease in inulin clearance, suggesting a decreased glomerular filtration rate. Renal resistance, calculated by dividing mean blood pressure by renal blood flow, was increased in most subjects during guanethidine administration, suggesting active renal vasoconstriction.

A similar adverse influence of guanethidine upon renal hemodynamics has also been reported by others / 8, 9, 10 /. It is probably without practical significance in subjects with a large renal reserve, it may however be hazardous in patients with severe renal impairment and impen-

Scanned with OKEN Scanner

ding or beginning azotaemia. There is little doubt that guanethidine has no place in the treatment of hypertension caused by final stages of chronic bilateral renal diseases with widespread destruction of the renal parenchyma.

Decision becomes much more difficult when we are facing moderately azotaemic patient with accelerated hypertension. Prompt and effective control of the elevated blood pressure offers the only hope of prolonging life in such patients, and mild hypotensive drugs are unfortunately all to often ineffective. Our policy in such cases was to give the patient the benefits of a trial. We administered guanethidine during periods from several weeks to nearly a year respectively to 3 mildly or moderately azotaemic patients with accelerated hypertension. Satisfactory immediate results were obtained without causing a further increase in the blood urea level. There was however an increase in the blood creatinine level in each subject. A much longer observation is needed to evaluate final results of guanethidine therapy in this cathegory of patients. We have been impressed by unusual susceptibility of azotaemic patients to small dose of guanethidine, probably due to slow renal excretion of the drug.

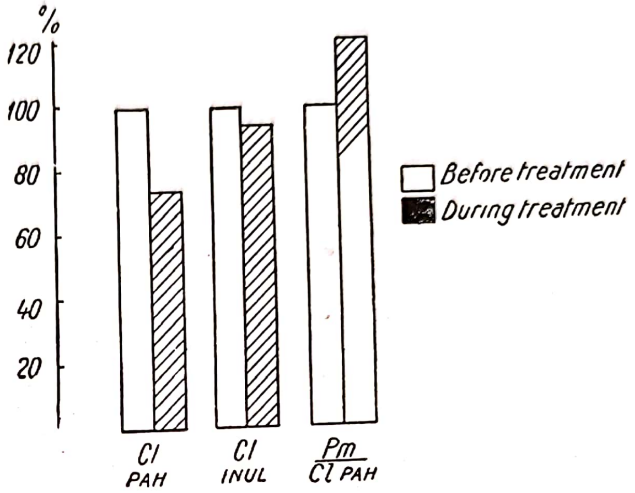


Fig. 3. — Changes of renal plasma flow ($CL._{PAH}$), glomerular filtration rate ($Cl._{inul.}$), and renal resistance ($P_{m/Cl._{PAH}}$) during guanethidine administration to hypertensive subjects.

Guanethidine in the outpatient service. Most patients with initial favorable response to guanethidine were followed in the outpatient service for periods ranging from several weeks to 2 years. Patients were advised to take daily the dose established as effective during hospital treatment and to restrict moderately the dietary sodium intake. They returned for blood pressure reading at weekly intervals.

It soon became evident that the dose of guanethidine sufficient under hospital conditions was often too small to provide equally effective blood pressure control under the stress of every day life and professional activity. To obtain good pressure control it was therefore necessary to increase the dose or to potentiate its effect by addition of a natruretic agent ot the chlorothiazide group.

On the other hand in patients leading normal active life it was less easy to keep the blood pressure under permanent control because of a high incidence of very distressing orthostatic hypotension. Recurring episodes of orthostatic dizziness prevented many patients from taking guanethidine regularly, leading in consequence to wide fluctuations of the blood pressure from day to day. In nearly half of the patients the only practical solution was to keep the daily dosage at a level providing

Table 1

Results of guanethidine treatment in hypertensive subjects

subj. sex	age (years)	cause of hypertension	changes of occular fundi	left ventricular hypertrophy (ecg)	clearance end. creat. (ml) min.)	blood pressure (mmHg)			
						initial		final	
						recumbent	upright	recumbent	upright
Suc. f.	59	essential	I/II	X	77	118/110	176/115	170/85	140/95
Zg. f.	62	essential	II	X	96	204/115	190/115	170/85	155/80
Pos. f.	68	chr. pyelonephr.	II	XX	76	212/103	205/100	170,80	139/72
Kr. f.	49	essential	II	—	135	156/99	155/111	140/831	138/91
Kur. f.	33	essential	I/II	—	143	175/114	174/123	130/87	122/84
Sob. f.	47	essential	II	XX	not determ.	237/116	258/130	150/84	109/66
Pop. f.	45	ren. arter. stenosis malign. hypert.	III	XX	59	260/130	193/110	178/90	133/77
Gab. f	53	chr. pyelonephr. malign. hypert.	III	XX	46	200/125	205/125	141/96	84/60
Kow. f.	37	essential	II	—	not determ.	203/121	160/105	140/90	120/85
Szl. f.	69	essential	III	XX	78	240/120	230/130	220/90	190/85
Piot. m.	64	essential malign. hypert.	IV	XX	28	250/140	240/135	205/114	130/85
Dob. m.	53	esential	II	X	108	195/120	180/120	160/110	165/105
Kil. m.	54	essential	II	XX	142	195/135	185/135	140/90	135/90
Glow. m.	56	essential	II	X	85	191/105	185/115	148/90	135/85
Kar. m.	51	uncertain malign. hypert.	IV	XX	10 (uraemia)	220/135	210/130	180/110	95/60
Pol. m.	62	essential	II	X	not determ.	210/110	200/110	150/90	145/85
Ryn. m.	44	essential	I	syndr. W.P.W.	97	200/125	200/125	150/90	110/70
Gaw. m.	52	essential	II	XX	124	195/101	179/100	172/90	130/73
Ols. m.	59	essential	II	X	not determ.	181/120	170/118	145/90	140/85
Cz. m	32	essential	II	XX	69	205/140	210/140	210/135	210/155
Sek. m.	26	chr. glomerulonephritis	I	—	109	190/120	175/115	160/120	150/105

Scanned with OKEN Scanner

normalisation of the diastolic blood pressure in the upright position only, without attempting full pressure control in the recumbent position. Administered in this way the drug was usually well tolerated and the patients were able to lead normal lives. Despite continuous administration of guanethidine for periods up to two years we have observed no serious side effects other than occasional episodes of orthostatic hypotension.

REFERENCES

1. PAGE I., DUSTAN H. — A new potent antihypertensive drug., *J. Amer. med. Aiss.*, 170 : 1 265, 1959.
2. LEISHMAN A., MATTHEWS H., SMITH A. — Guanethidine, hypotensive drug with prolonged action, *Lancet*, 2 : 1 044, 1959.
3. MCCUBBIN *J.* — The clinical and experimental pharmacology of guanethidine, *Med. Clin. N.A.*, 45 : 409, 1961.
4. MAXWELL R. — Pharmacology of guanethidine in Hypertension, recent advances, ed. by A. Brest and J. Moyer, Philadelphia, 1961, p. 437.
5. ALEKSANDROW D., JANUSZEWICZ W., WOCIAL B. — Wpyw guanetidiny na wydalanie wolnej noradrenaliny w moczu, *Polski Tyg. Lek.*, 17 : 201, 1962.
6. JANUSZEWICZ W., WOCIAL B., — Wpzyw pracy, rytmu dobowego oraz bodzca wzrokowego na wydalanie katecholamin z moczem, *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 30 : 207, 1960.
7. ALEKSANDROW D., WYSWNACKA W., MICHAJLIK A. —Doswiadczenia ze stosowaniem guantidiny w nadcisnieniu tetniczym, ze szczególnym uwzglednieniem jej wplywu na czynnosc nerek i wydalanie sodu, *Polski Tyg. Lek.*, 17 : 1, 1962.
8. RICHARDSON D., WYSO E., MAGEE J., CAVELL G. — Circulatory effect of guanethidine. Clinical, renal and cardiac response to treatment with a novel antihypertensive drug, *Circ.* 22 : 184, 1960.
9. PAGE I., HURLEY R., DUSTAN H., — The prolonged treatment of hypertension with guanthidine, *J. Amer* med. Ass. 175 : 545, 1961.
10. COTTIER P., REUBI F., DUPASQUIER E. — Die Wirkung von Guanethidine auf den Hochdruck und die Nierenfunktion bei klinischer und ambulanter Behandlung, *Dtsch. Med. Wschr.*, 85 : 1 263, 1960.

ABSTRACT

Guanethidine is a potent and relatively safe hypotensive drug. Administered in therapeutic doses it lowers significatly the urinary excretion of free norepinephrine without interfering with the normal diurnal rhytm of its excretion.

The hypotensive effect of guanethidine being much greater in the upright position, it is often difficult to provide effective control of the blood pressure in the recumbent position without causing recurrent episodes of orthostatic hypotension. In outpatient practice it is often necessary to compromise between rigid blood pressure control and the well-being of the patient. Guanethidine causes in most subjects certain lowering of the renal plasma flow, often with concurrent lowering of the glomerular filtration. The drug must be administered with care — if at all — to patients with greatly impaired renal function.

REZUMAT

Guanetidina este un medicament hipotensiv eficient şi relativ sigur. Administrat în doze terapeutice, scade în mod semnificativ eliminarea urinară de norepinefrină liberă, fără a interveni în ritmul normal diurn al excreţiei sale.

Efectul hipotensiv al guanetidinei fiind mult mai mare în ortostatism, este deseori greu să se obţină un control eficient al tensiunii arteriale în clinostatism fără a provoca episoade recurente de hipotensiune ortostatică. La dispensare este deseori nevoie să se facă un compromis între controlul strict al tensiunii arteriale şi buna stare a bolnavului. Guanetidina provoacă la majoritatea bolnavilor o scădere a fluxului renal plasmatic, deseori cu scăderea concomitentă a filtrării glomerulare. Dacă se prescrie, medicamentul trebuie administrat cu multă grijă la bolnavii cu tulburări funcţionale renale grave.

Scanned with OKEN Scanner

РЕЗЮМЕ

Гуанетидин является эффективным и относительно верным гипотенсивным средством. При назначении терапевтических доз он значительно снижает мочевое выделение свободного норэпинефрина, не участвуя в нормальном ритме его выделения в течение суток.

Гипотенсивный эффект гуанетидина более значителен при ортостатизме, вследствие чего при клиностатизме зачастую довольно трудно достигнуть эффективного контрольного артериального давления, не вызывая рекурентные приступы ортостатической гипотензии. Довольно часто в диспансере необходимо прибегнуть к компромиссу между строгим контролем артериального давления и хорошим состоянием больного. У большинства больных гуанитидин вызывает снижение плазматического почечного орошения, зачастую с одновременным снижением гломерулярной фильтрации.

В случае его предписания больным с тяжелыми почечными функциональными нарушениями, медикамент должен назначаться с большой осторожностью.

RÉSUMÉ

La guanéthidine est un médicament hypotensif efficient et relativement sûr. Administrée à des doses thérapeutiques, elle diminue significativement l'élimination urinaire de noradrénaline libre, sans intervenir dans le rythme normal diurne de son excrétion.

Etant donné que l'effet hypotensif de la guanéthidine est beaucoup plus accentué en orthostatisme, il este souvent difficile de réaliser un contrôle efficient de la tension artérielle en clinostatisme sans provoquer des épisodes recurrents d'hypotension orthostatique. Au dispensaire il est souvent nécessaire de faire un compromis entre le contrôle rigoureux de la tension artérielle et l'état général satisfaisant du malade. La guanéthidine provoque chez la majorité des malades une réduction du flux rénal plasmatique, fréquemment avec la diminution concomitante de la filtration glomérulaire. Si on le prescrit, le médicament doit être administré avec beaucoup de précaution au malade avec des troubles fonctionnels rénaux graves.

Scanned with OKEN Scanner

LA SIGNIFICATION DE L'ONDE SURAJOUTÉE À LA PORTION TERMINALE DU COMPLEXE QRS AU COURS DE L'HYPOTHERMIE PROFONDE

V. ARNOVLJEVIC *

Les modifications de l'électrocardiogramme, qui se produisent sous l'influence des températures basses du corps, ont été l'objet de nombreuses études sur les homéothermes non hibernants, de même que sur les hibernants. Dans ces travaux on a particulièrement relevé les modifications de la fréquence cardiaque et l'apparition des arythmies, de même que les changements de la durée de certaines déflexions électriques.

En dehors de ces altérations, nous avions noté, dans une étude antérieure (1956), une modification particulière de la partie initiale du complexe ventriculaire de l'électrocardiogramme, qui se produit régulièrement chez les animaux de laboratoire (rat, cobaye, lapin) lorsqu'on abaisse leur température corporelle jusqu'aux degrés de l'hypothermie profonde (23° à 16° C). Chez le rat cette modification consiste en apparition d'une onde rapide surajoutée immédiatement après le crochet R du complexe QRS, et avant l'onde T. Au cours du refroidissement progressif de l'animal, cette onde commence à se former lorsque la température rectale de l'animal atteint le niveau de 23° C. A mesure que la température du corps continue à baisser, cette onde devient de plus en plus prononcée, son amplitude augmente, de sorte que lorsque la température de l'animal atteint environ 18° à 16° C, la fréquence cardiaque étant de 90 par minute, on trouve dans la partie initiale du ventriculogramme deux ondes rapides, positives, d'amplitude presque égale, mais de durée inégale : la première (R) ayant une durée de 2,5 à 3/100 de seconde, tandis que l'onde secondaire (R^1) a une durée de 9/100 de seconde.

Au cours de la période post-hypothermique, lorsque l'animal est lentement réchauffé, les modifications du complexe ventriculaire de l'électrocardiogramme évoluent en sens inverse : les amplitudes de l'onde surajoutée diminuent progressivement et lorsque la température du

* Beograd, Yougoslavie.

Scanned with OKEN Scanner

corps atteint 22° à 24° C, cette onde disparaît, tandis que l'onde T reapparaît de nouveau.

Les altérations de l'électrocardiogramme, que nous venons de décrire, se produisent régulièrement, en rapport avec la baisse de la température corporelle de l'animal, et ne dépendent pas du mode par lequel l'hypothermie a été provoquée (immersion, à frigore, avec confinement selon la méthode de J. Djaja).

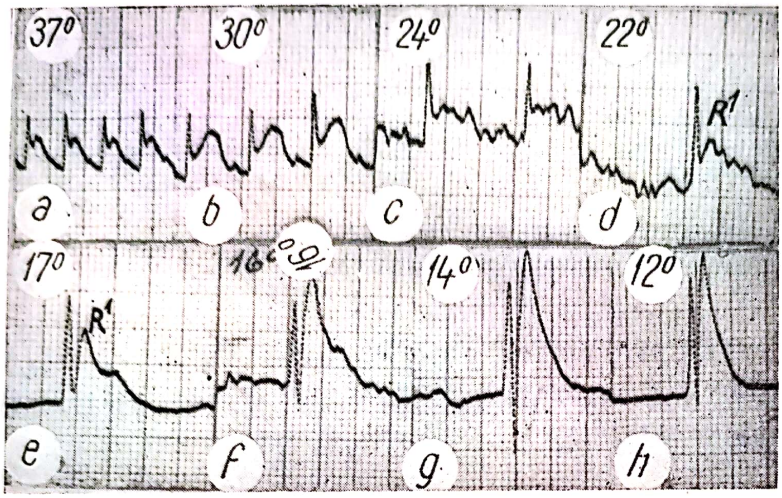


Fig. 1. — Modifications de l'Ecg du rat au cours de l'abaissement progressif de la température du corps de l'animal. Remarquer l'augmentation progressive d'amplitudes de l'onde R au cours de l'abaissement de la température du corps de l'animal (de 37° à 14°), l'apparition de l'onde secondaire R^1 (à 22°) et son évolution de 17° à 12°. L'onde T s'abaisse et disparaît à 14°.

En raison de sa position et de sa forme, nous avons considéré que cette deuxième onde rapide de la portion terminale de QRS est l'expression du trouble de conduction intraventriculaire et de la dépolarisation retardée du ventricule droit. Pour cette raison nous avons marqué cette deuxième onde rapide comme R^1. Cette explication nous a parue d'autant plus plausible que dans le cas du bloc de branche droite, qu'on observe chez l'homme à la suite de lésions inflammatoires ou vasculaires, on trouve des déformations analogues de la partie terminale du complexe QRS (onde R bifide) en dérivations précordiales. Comme on le sait, on considère que dans les blocs de branche droits, la première partie du complexe QRS correspond à l'activation du septum, tandis que la partie terminale correspond à l'activation retardée du ventricule droit, qui se produit de l'endocarde vers l'épicarde.

L'apparition de l'onde en question, au cours de l'hypothermie profonde, a été l'objet de différentes interprétations. J. J. Osborn (1953), ayant constaté sur l'électrocardiogramme du chien en hypothermie une onde anormale, qui apparaît à la portion terminale de QRS, l'a considéré comme l'expression du „courant de lésion" ischémique du myocarde. Cette interprétation a été adoptée aussi par d'autres auteurs (Covino et collab., 1954, Boba, 1959), et depuis ces publications cette onde est souvent mentionnée comme „onde d'Osborn" et on l'observe comme signe prémonitoire de la fibrillation ventriculaire.

Une autre interprétation de cette onde est donnée par Kayser, Coraboeuf et Gargouil (1956), basée sur l'analyse comparative de l'électrocardiogramme et de l'électrogramme intra-cellulaire de la fibre cardiaque. Ces auteurs considèrent que cette onde est l'expression de la phase rapide de répolarisation, tandis que l'onde T répondrait à la seconde

Scanned with OKEN Scanner

phase de répolarisation, qui est lente. A la température normale du corps les deux phases de répolarisation fusionnent en une seule onde (O + T).

Cette onde secondaire dans la partie initiale du complexe ventriculaire a été constatée non seulement dans le cas de l'hypothermie expéri-

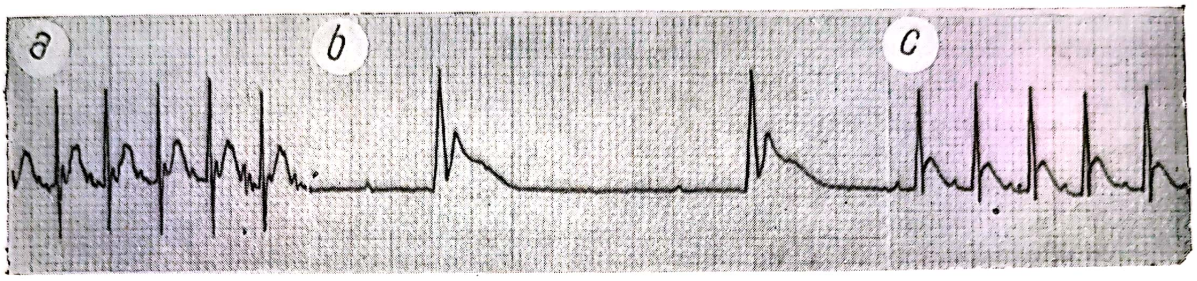


Fig. 2. — Electrocardiogramme du rat.
a — Avant l'hypothermie; *b* — A la température corporelle de 18°C; *c* — Après réchauffement, en normothermie.

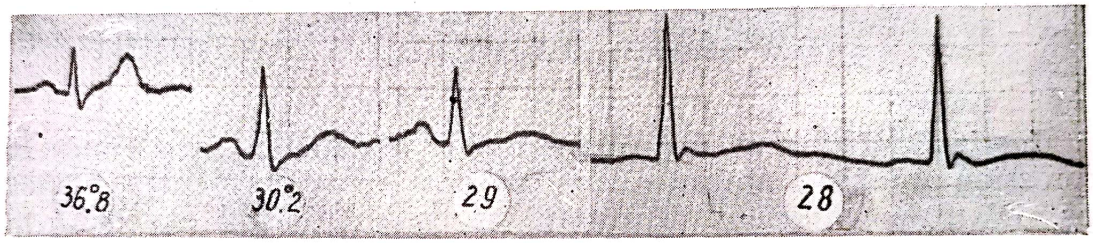


Fig. 3. — Modifications de l'électrocardiogramme au cours de l'hypothermie provoquée chez l'homme. L'apparition de l'onde R^1 à la température corporelle de 28°C. (D'après Dao Chin.)

mentale chez les animaux (chien, rat), mais aussi dans le cas de l'hypothermie induite à l'homme, dans le cas de „l'hypothermie chirurgicale" et aussi dans „les hypothermies compliquées", comme cela se produit chez les aviateurs ou chez les marins tombés dans la mer glaciale, lorsqu'à l'effet du froid („l'hydrocution") se surajoute aussi l'épuisement musculaire. Dao Chin et ses collaborateurs (1958) ont observé cette onde chez 6 sur 36 malades qui, pour différentes indications chirurgicales, ont été soumis à l'hypothermie, lorsque celle-ci atteignait entre 30° et 25° C. L'onde en question disparait complétement lors du réchauffement et le retour de la température normale. Les modifications analogues du complexe ventriculaire ont été constatées aussi par Hicks, Mc Cord et Blount (1956) chez 25 malades qu'ils ont opéré en hypothermie. Latour, Puech et Caillar (1961) ont trouvé dans plus de la moitié des cas opérés en hypothermie profonde de 5°,5 à 14°C, l'élargissement du complexe ventriculaire intéressant de façon élective la partie terminale de dépolarisation et donnant un aspect de „bloc focal" myocardique.

La même déformation du complexe a été constatée aussi dans les cas „d'hypothermie accidentelle" de 34°,5 à 23,° 5 C, chez les personnes agées, trouvées dans un état de misère physiologique, atteintes de myxoedème ou étant sous l'éffet de l'alcoolisme (Emslie Smith, 1958; L. Justin-Besançon et collab., 1958; Torresani et collab., 1960; Pestel et collab., 1961).

Scanned with OKEN Scanner

Sans donner une interprétation de l'onde supplémentaire qu'il a constaté dans les 8 cas d'hypothermie accidentelle, Emslie Smith l'a dénote comme „extra deflection" ou „junction deflection" puisqu'elle relie le complexe QRS au segment ST.

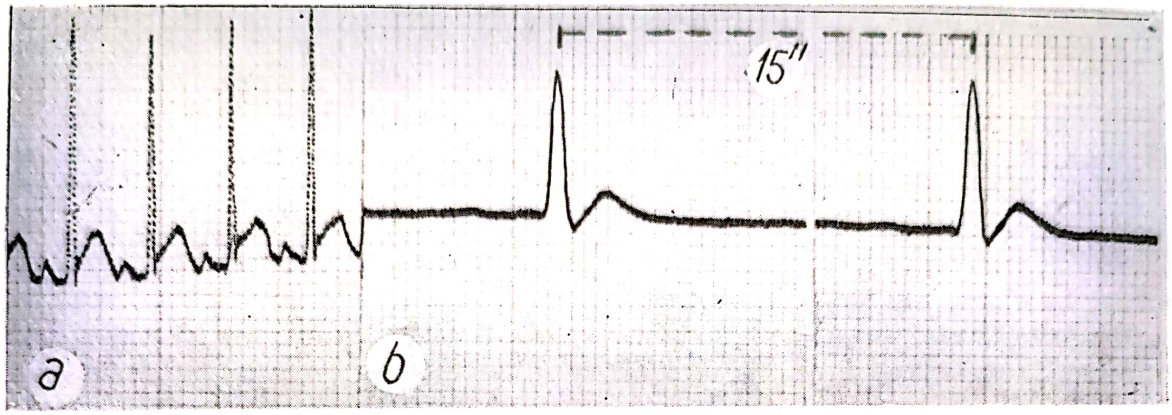


Fig. 4. — Electrocardiogramme de Spermophile.

a) — Au cours de l'été, fréqu. 440/min.; *b* — Au cours de l'hibernation, temp. du corps 8°4C, fréqu. 4/min, complexe QRS élargi, onde O.

Justin-Besançon et ses collaborateurs considèrent que l'onde R^1 est l'expression du bloc partiel provoqué par les températures basses du corps. D'autres cliniciens (Torresani et collab ; Pestel et collab.), qui ont eu l'occasion de suivre l'évolution des modifications électrocardiographiques au cours du réchauffement des individus, considèrent aussi que ces altérations du complexe ventriculaire sont dûes au rallentissement de l'activation des parties basales du myocarde, surtout du ventricule droit.

Lorsque nous avons établi que l'hypothermie profonde expérimentale provoque régulièrement l'apparition de l'onde R' dans le complexe ventriculaire, il a été naturel de rechercher si chez les homéothermes hibernants, comme le Spermophile (Citelus citelus), on trouve la même modification de l'électrocardiogramme lors de l'hypothermie spontanée au cours du sommeil hivernal. En réalité, nous avons trouvé, chez cet animal pendant toute la durée de l'hibernation l'électrocardiogramme avec la fréquence très ralentie et après chaque onde rapide de dépolarisation, qui est cependant élargie, une onde lente de faible altitude, qui par sa position correspondrait à l'onde surnuméraire qu'on trouve chez les non-hibernants seulement pendant l'hypothermie provoquée. Cette onde disparait complètement lorsque la température corporelle de l'animal, lors du réchauffement spontané ou artificiel, atteint 22° à 23°C et la fréquence cardiaque augmente à 200 par minute. Cette constatation fait preuve que l'onde en question est l'expression d'un trouble fonctionel chez les non-hibernants et d'un processus physiologique chez les hibernants, provoqué par les températures basses du corps et que cette onde n'a pas la signification qu'on a attribué à l'onde d'Osborn.

Enfin, un autre argument plaide en faveur de l'interprétation que nous avons donné de l'onde R^1, c'est-à-dire qu'elle est l'expression de l'activation ralentie et retardée des parties basales et du ventricule droit

Scanned with OKEN Scanner

du coeur. C'est l'analogie entre la morphologie du complexe QRS avec l'onde surajoutée R^1, et celle de l'électrocardiogramme pris directement de la surface du coeur. En realité, lorsqu'on ouvre le thorax et le péricarde de l'animal, qui est en hypothermie profonde, et si l'on place l'électrode

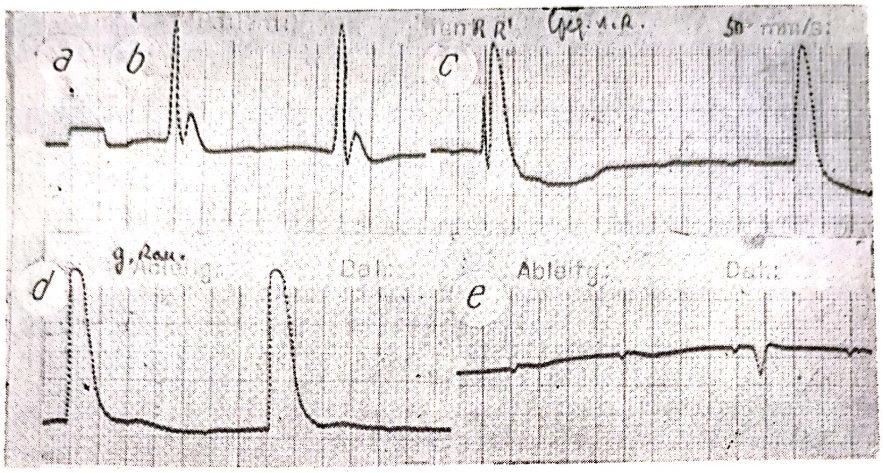


Fig. 5. — Rat en hypothermie profonde, thorax ouvert. Electrode exploratrice appliquée directement sur la surface cardiaque.

a — La sensibilité de l'appareil diminuée à 3 mm pour I mV; *b* — Ecg de la pointe du coeur; *c* — Electrode exploratrice sur le ventricule gauche; *d* — Electrode sur le ventricule droit; *e* — Electrode sur l'oreillette gauche.

exploratrice de Wilson directement sur la surface du ventricule gauche, on enrégistre l'électrogramme avec ondes rapides R et ondes R^1 plus larges, tout à fait analogues à celles que l'on obtient en dérivation précordiale chez l'animal intact. Si l'électrode exploratrice est placée sur le ventricule droit, on enrégistre seulement les ondes larges, semblables à l'onde R^1, qu'on observe chez l'animal intact au cours de l'hypothermie très profonde.

Les faits que nous venons d'exposer permettent, croyons nous, de tirer les conclusions suivantes :

1. Au cours de l'abaissement de la température du corps chez l'homme (entre 30° et 23°C), de même que chez les animaux en hypothermie profonde (de 23° à 16° C), on enrégistre sur l'électrocardiogramme une onde surajoutée dans la partie initiale du complexe ventriculaire, qui n'existe pas en normothermie. Cette onde se place immédiatement après l'accident QRS et avant l'onde T, qui progressivement diminue et disparaît.

2. Lors du réchauffement et le rétablissement de la température corporelle normale, cette onde disparaît, tandis que l'onde T réapparaît de nouveau.

3. Par sa morphologie et par sa position, l'onde en question appartient à la partie initiale du complexe ventriculaire de l'électrocardiogramme.

4. Ce deuxième accident de la dépolarisation ventriculaire, mentionné par differents auteurs comme l'onde de lésion ischémique du myocarde ou comme „l'onde d'Osborn", n'est, en réalité, qu'une expression du trouble fonctionnel réversible de la conduction intraventriculaire, avec l'activation retardée du ventricule droit du coeur, provoqué par les températures très basses du corps.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAPHIE

ARNOVLJEVIC V. — Probmene elektrokardiograma u toku eksperimentalne hipotermije. — Glas Srpske akademije nauka, *Odeljenje medicin. nauka*, 12, *87*, 1956.

ARNOVLJEVIC V. — Modifications de l'électrocardiogramme au cours de l'hypothermie profonde, Cardiologia, 31, 420, 1957.

BOBA A. — An abnormal electrocardiographic pattern and its relation to ventricular fibrillation (Observation during clinical and experimental hypothermia), *Amer. Heart J.* 57. 2 255, 1959.

COVINO B. C., CHARLESON D. A. and AMATO H.E. : — Ventricular fibrillation in hypothermic dog, *Amer. J. Physiol.*, 178, 148, 1954.

DAO CHIN and collab. — Electrocardiographic Changes during Hypothermia, *Chinese Med. J.*, 76, 394, 1958.

EMSLIE SMITH D. — Accidental Hypothermia. A common condition with a pathognomonic electrocardiogram, *Lancet*, 7 045, 492, 1958.

FUMAGALLI B., NOLI S., MAGGI G. C., DELLA PORTA P. — Azione dell'ipotermia sul cuore isolato et perfuso di coniglio, *Bulle. Soc. med. chir. Pavia*, 71/5/6, 1957.

JUSTIN-BESANCON L., PEQUIGNOT H., ETIENNE J. P. et LAURENT D. — : Les modifications de l'électrocardiogramme au cours des hypothermies spontanées. Essai physiopathologique, *Sem. Hôp. (Paris)*, 3. 84, 1958.

KAYSER GH., CORABOEUF E. et GARGOUIL Y. — Recherches sur la répolarisation du myocarde chez differents mammifères homéothermes et hibernants en hypothermie, *C. R. Soc. Biol.*, 150, 1 789, 1956.

KAYSER CH. — Effet de la température sur la durée des différents accidents de l'électrocardiogramme chez quelques mammifères homéothermes et deux hibernants réfroidis, *Arch. Sci. Physiol.* II, 7, 1957.

LAUTOUR H., PUECH P. et CAILLAR J. — L'électrocardiogramme en cours de chirurgie à coeur ouvert et arrêté sous hypothermie profonde et auto-oxygénation, *Arch. Mal. Coeur*, 54, 549, 1961.

OSBORN J. J. : Experimental hypothermia. Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function., *Amer J. Physiol.*, 175, 389, 1953.

PESTEL M., TRÉMOLIÈRE I., CARRÉ L. et CROS I. — Hypothermie accidentelle à 23°,5 réversible chez un éthylique, *Presse méd.*, 18, 803, 1961.

TORRESANI I., NICOLAI P. et DELBY C. — Modifications électrocardiographiques au cours d'un coma avec hypothermie, *Arch. Mal Coeur*, 53, 809, 1960.

RÉSUMÉ

Les modifications électrocardiographiques qui se produisent sous l'influence des températures basses du corps ont été étudiées chez les animaux homéothermes non-hibernants, hibernants et chez l'homme.

Les altérations de l'électrocardiogramme consistaient dans la modification de la fréquence cardiaque, l'apparition d'arythmies, variations de la durée de certaines déflexions électriques.

Pendant la baisse de la température du corps chez l'homme (entre 30° et 23°C) et chez les animaux en hypothermie profonde (entre 23° et 16°C) on a observé l'élargissement du complexe ventriculaire, intéressant la partie terminale de la dépolarisation, par l'apparition d'une seconde onde (R^1), qui confère un aspect de „bloc focal myocardique".

L'onde T diminue progressivement et disparaît.

Après le réchauffement et le rétablissement de la température normale du corps, on constate la disparition de l'onde R^1 et la réapparition de l'onde T.

Ce second accident de la dépolarisation ventriculaire, dénommé par certains auteurs „l'onde Osborn", a été considéré comme l'expression d'un „courant de lésion ischémique myocardique".

En réalité ce n'est que l'expression d'un trouble fonctionnel réversible de la conduction intraventriculaire, avec activation retardée du ventricule droit, provoquée par des températures basses du corps.

Scanned with OKEN Scanner

REZUMAT

Modificările electrocardiogramei, care se produc sub influenţa temperaturilor scăzute ale corpului, au fost studiate la homeoterme nehibernante, hibernante şi la om.

Alterările electrocardiogramei constau în modificarea frecvenţei cardiace, apariţia de aritmii, schimbări în durata anumitor deflexiuni electrice.

În timpul scăderii temperaturii corpului la om (între 30 şi 23°) şi la animale, în hipotermie profundă (de 23 la 16°), s-a observat lărgirea complexului ventricular, interesînd partea terminală a depolarizării, prin apariţia unei a doua unde (R'), dînd un aspect de „bloc focal miocardic".

Unda T progresiv diminuează şi dispare.

După reîncălzire şi restabilirea temperaturii normale a corpului, această undă R' dispare şi unda T reapare.

Acest al doilea accident al depolarizării ventriculare, menţionat de unii autori „unda Osborn", a fost considerat expresia unui „curent de leziune" ischemică miocardică.

Nu este în realitate decît expresia unei tulburări funcţionale reversibile a conducerii intraventriculare, cu activare întîrziată a ventriculului drept provocată prin temperaturi scăzute ale corpului.

РЕЗЮМЕ

Изменения электрокардиограммы, возникающее под влиянием пониженных температур тела, изучались на негибернирующих, гибернирующих гомеотермах и человеке.

Нарушения электрокардиограммы состоят в изменениях сердечной частоты, возникновении аритмии, изменениях продолжительности определенных электрических дефлексий.

Во время снижения температуры тела у человека (между 30° и 23°) и у животных в состоянии глубокой гипотермии (от 23° до 16°) было отмечено расширение вентрикулярного комплекса, касающееся конечного участка деполяризации, в виде появления второй волны (R^1), причем получена картина „миокардной очаговой блокады".

Волна Т прогрессивно сокращается и исчезает.

После разогревания и восстановления нормальной температуры тела эта волна R^1 исчезает, а волна Т появляется вновь.

Это второе осложнение вентрикулярной деполяризации, называемое рядом авторов „волной Осборна", считалось выражением „тока, вызывающего ишемическое поражение миокарда".

Фактически оно представляет собой выражение обратимого функционального расстройства внутривентрикулярного проведения, с запаздывающим активированием правого желудочка, вызываемым низкими температурами тела.

ABSTRACT

The electrocardiogram alterations that occur under the influence of low body temperatures are studied in homeothermal, nonhibernating and hibernating animals and in man.

The electrocardiogram alterations consist in changes in cardiac frequency, the appearance of arhythmia, and alteration of the duration of certain electrical deflections.

During the lowering of body temperature in man (between 30° and 23°C) and animals in deep hypothermia (between 23° and 16°C), lengthening of the ventricular complex may be observed, affecting the terminal part of depolarization, by the appearance of a second wave (R^1) presenting a „myocardial focal block" aspect.

The T wave progressively diminishes and disappears.

After warming up the body again and reestablishing the normal temperature, the R^1 wave disappears and the T wave reappears.

This second accident of ventricular depolarization, mentioned by some authors as „Osborn's wave", has been considered as expressing the myocardial ischemic „lesion current".

Actually it is only the expression of a reversible functional disturbance of intraventricular conduction, with delayed activation of the right ventricle induced by low body temperatures.

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENIA INSUFICIENȚEI CARDIACE

Prof. *H. AUBERT* *

În condiții fiziologice, inimii i se cere să presteze o muncă de intensitate variabilă. Aceasta după cum organismul este în stare de repaus sau de efort. Privind efortul în legătură cu repausul, efortul constituie de fapt o schimbare, o variație de mediu, la care pînă la anumite limite organismul se adaptează.

Să presupunem că la un moment dat, un om sănătos are de prestat o muncă fizică intensă. Aceasta va determina la nivelul mușchilor intrați în activitate o mai mare consumare de oxigen și de alte substanțe energetice, deci va cere un aport crescut de sînge. La nivelul grupelor musculare intrate în activitate vor naște, din procesele metabolice crescute, excitații, iar interoreceptorii le vor înregistra și transmite sistemului nervos central care astfel va lua cunoștință de schimbarea de mediu survenită și va declanșa mecanismele de adaptare la efort. Astfel, pe cale reflexă, se produce, pe de o parte, o vasoconstricție în regiunile aflate în repaus, pentru ca sîngele să fie îndreptat în mai mare cantitate, unde este mai multă nevoie. Se va realiza astfel o dirijare a circulației. În același timp, prin excitarea nervilor întăritori ai inimii, crește forța contractilă a inimii și prin aceasta debitul-bătaie și debitul-minut al ventriculilor, folosindu-se o parte mai mică sau mai mare din sîngele rezidual. Dacă este nevoie, tot pe cale reflexă, se va realiza o tahicardie moderată (sub 120/min.), care va crește mai mult debitul-minut. Dacă numai prin acest mecanism cantitatea de sînge nu este suficientă la nivelul mușchilor în activitate, intră în circulație din rezervoarele sanguine o parte mai mult sau mai puțin însemnată de sînge, masa circulantă va crește, se va mări deci aportul de sînge la inima dreaptă.

Ventriculul drept în diastolă va primi mai mult decît primea pînă acum și aceasta va fi posibil numai dacă cavitatea sa își va mări capacitatea, ceea ce se și realizează prin alungirea fibrelor sale și deci prin o dilatare a ventriculului. Această alungire va însemna însă și o forță de

* Institutul de medicină Timișoara.

contracție mai intensă, care va face ca ventriculul contractîndu-se mai puternic asupra unui volum diastolic crescut să-și crească debitul-bătaie, aruncînd în circulație o cantitate de sînge mai mare. Trecînd prin plămîn, aceasta va ajunge la inima stîngă, care de asemenea își va mări volumul diastolic, se va dilata, își va mări debitul-bătaie și debitul-minut și va asigura circulația în condiții bune, cu toată masa circulantă crescută. Va presta un travaliu mai mare printr-o dilatație „fiziologică". Inima se va mări și va rămîne mare atîta timp cît i se va cere un efort crescut. Va reveni la normal cînd acesta va dispărea.

Menționăm că efortul este și mai mare decît ar trebui să fie numai prin aportul crescut de sînge la inimă, pentru că prin vasoconstricția periferică realizată în scopul dirijării sîngelui, mai ales în anumite regiuni, inima mai are de învins și o rezistență vasculară mai mare în împingerea sîngelui.

Arătam mai sus că debitul cardiac crește printr-un aport mai mare de sînge, consecință a creșterii masei sanguine circulante și în urma dilatației cardiace, căreia, datorită alungirii fibrelor miocardice îi urmează o sistolă mai puternică.

Pentru ca creșterea masei circulante să ducă la o mărire a aportului de sînge la inima dreaptă mai este nevoie de o adaptare și a sistemului venos, sistem care asigură întoarcerea sîngelui în inima dreaptă. Această adaptare se realizează prin creșterea presiunii venoase, care a fost considerată mult timp ca un fenomen pasiv, crezîndu-se că pereții subțiri ai venelor se lasă destinși și pot astfel primi cantitatea crescută de sînge venită din sistemul arterial. Realitatea însă, dovedită experimental, arată că adaptarea venoasă este un fenomen activ, datorit unei creșteri a tonusului venos, realizată tot pe cale reflexă, și tocmai această creștere „activă" a presiunii venoase asigură aportul crescut de sînge la inima dreaptă și evită staza venoasă cu consecințele ei.

În adaptarea fiziologică la un efort crescut (travaliul muscular mărit) se produc deci din partea inimii următoarele fenomene pentru a asigura o circulație sanguină corespunzătoare : mărirea debitului cardiac pe minut, realizată la început prin intensificarea contracției, tahicardie apoi ; mărirea debitului-bătaie se realizează prin mărirea creșterii volumului diastolic, care la rîndul său este consecința măririi masei circulante și a adaptării active a sistemului venos, care crescîndu-și tonusul duce la creșterea presiunii venoase, asigurînd astfel un aport crescut de sînge la inima dreaptă. Creșterea volumului diastolic alungește fibrele miocardice și astfel puterea contracției sistolice crește și ea.

Se înțelege că toate acestea, cerînd miocardului un efort mărit este nevoie ca și irigația lui să crească ceea ce se și întîmplă cît timp sistemul coronarian este indemn.

Dar nu numai sistemul cardio-vascular își modifică activitatea în cazul unui travaliu muscular crescut. Interdependența și influențarea reciprocă a diferitelor aparate, care prin funcționarea lor armonioasă asigură adaptarea organismului la variațiile mediului, se manifestă și de astă dată. Astfel, schimburile respiratorii sînt mai vii, asigurînd un aport mai mare de oxigen, iar vasoconstricția de care vorbeam mai sus se produce și la nivelul rinichiului, interesînd mai ales arterele eferente glomerulare. Aceasta face ca presiunea de filtrare la nivelul glomerulului

Scanned with OKEN Scanner

să crească. De aceea, fracțiunea filtrată, adică cantitatea de filtrat care din 100 ml sînge trece prin membrana glomerulară, crește. Aceasta face ca la o muncă mai ușoară, filtrarea glomerulară să poată crește, iar în cele intense, chiar dacă global scade — din cauza irigației renale scăzute — scade însă proporțional mai puțin din cauza contracției arteriolei eferente. Evident că din cauza modificării funcției renale va fi modificat și metabolismul apei, la aceasta mai contribuind și o legare mai intensă a apei la nivelul mușchiului în activitate și pierderile de apă extrarenale mai accentuate. Eliminarea renală va fi mai redusă, iar în urină scade concentrația în electroliți și crește cea în uree.

Toate aceste fenomene, precum și cele petrecute în restul organismului, ca vasoconstricția periferică, vasoconstricția în organele în repaus, vasodilatația la nivelul aparatelor în activitate etc. se realizează pe cale reflexă, pentru că schimburile survenite excită interoreceptorii și astfel în sistemul nervos central și în special la nivelul scoarței se reflectă modificarea mediului. Sistemul nervos central pe calea neuro-hormonală declanșează prompt mecanismele de adaptare.

Rolul important al scoarței cerebrale în acest mecanism de adaptare este incontestabil, iar dovada este adusă de rezultatele cercetărilor lui Bîcov și ale colaboratorilor săi care au dovedit existența și importanța reflexelor condiționate în această adaptare. După cum știm, reflexele condiționate nu se pot produce decît dacă funcția scoarței este păstrată.

S-a arătat prin experiențe riguros științific realizate, că la muncitorii care într-o fabrică au de prestat o muncă fizică grea, după cîtva timp, numai semnalul de începere a lucrului declanșează mecanismele de adaptare descrise mai sus și fac astfel ca în momentul cînd muncitorul își începe activitatea, organismul său să fie deja pregătit, să fie pus în condiții optime pentru această activitate.

Dar inima poate fi pusă în situația de a fi silită să presteze un timp îndelungat sau toată viața, în mod continuu, un efort crescut. Aceasta se va realiza cînd va exista un obstacol mai mic sau mai mare în calea circulației sanguine și care va cere, pentru ca aceasta să se facă în condițiile necesare organismului, o împingere mai puternică a sîngelui în vase, o forță de contracție mai mare a miocardului.

Asemenea obstacole pot exista la nivelul inimii, obstacole cardiace — sau în afara ei — obstacole extracardiace.

Și în asemenea împrejurări pentru un timp mai mult sau mai puțin lung, inima se poate adapta efortului crescut la care este supusă și astfel poate menține o circulație bună.

Se înțelege că durata menținerii adaptării va depinde de gradul efortului cerut și de calitatea miocardului care trebuie să-i facă față.

Mijloacele de care dispune inima în aceste împrejurări sînt aceleași cu cele arătate în cazul unui efort muscular, deci într-o situație fiziologică.

Dar de astă dată, efortul cerut inimii și supramunca pe care aceasta o prestează sînt continue, dăinuind și în repaus, iar în caz de muncă fizică, acest efort atinge valori deosebit de mari. De aceea, modificările morfologice — dilatare, mărirea inimii — corespund funcției crescute cerute miocardului vor fi durabile și ele. Ele vor duce în timp și la alte modificări, hipertrofie miocardică și mărirea volumului inimii. Cînd rezerva miocar-

Scanned with OKEN Scanner

dului se va epuiza şi miocardul nu va mai putea presta munca mărită solicitată apare insuficienţa cardiacă. Aceasta se traduce printr-o serie de simptome subiective şi obiective care au căutat să fie explicate prin două teorii principale.

I. Teoria debitului cardiac scăzut sau teoria anterogradă.

II. Teoria retrogradă.

Ambele teorii deşi conţin o serie de date reale, bazate pe fapte de observaţie şi pot explica o bună parte din manifestările clinice se bazează însă pe o concepţie pur mecanică, cea a tulburărilor hemodinamice, prin care caută să explice manifestările insuficienţei cardiace.

De asemenea, partizanii uneia sau alteia dintre aceste teorii caută să excludă categoric pe cealaltă.

Apoi amîndouă neglijează mecanismele de compensare ale organismului, mecanisme declanşate pe cale reflexă şi realizate neuro-hormonal.

Cercetările din ultima vreme, mergînd pe linia interpretării insuficienţei cardiace în lumina interdependenţei şi influenţei reciproce, sub controlul şi coordonarea sistemului nervos, a diferitelor funcţii, au reuşit să lămurească o serie de fapte pe care celelalte două teorii nu le puteau explica satisfăcător.

Foarte logică şi justă ni se pare din acest punct de vedere concepţia asupra patogeniei insuficienţei cardiace adusă de Brod şi Fyfar, doi cercetători cehi. Iar cele ce urmează sînt în bună parte prezentarea concepţiei acestor doi autori.

Aceşti autori pornesc de la faptul, astăzi dovedit de o serie de cercetări experimentale, că între cele ce se petrec în insuficienţa cardiacă şi ceea ce se petrece într-o activitate musculară există o asemănare foarte pronunţată.

În ambele cazuri, irigaţia diferitelor regiuni nu este uniformă. Există cu alte cuvinte o circulaţie dirijată în sensul că aparatele care sînt cele mai sensibile la o eventuală lipsă de oxigen să fie cît mai apărate în această privinţă. Această dirijare se realizează şi în insuficienţa cardiacă prin vasoconstricţie, interesînd anumite teritorii, între care şi cel renal, modificarea irigaţiei renale nefăcîndu-se numai printr-o simplă micşorare a debitului cardiac, cum o susţine teoria anterogradă.

Şi într-un caz şi într-altul există o creştere a presiunii venoase. În activitatea musculară crescută am văzut că ea este datorită creşterii active a tonusului venos. De ce în insuficienţa cardiacă să fie pur pasivă, datorită stazei retrograde, aşa cum încearcă să o explice teoria retrogradă? În ambele împrejurări se produc tulburări în metabolismul apei, în sensul scăderii eliminării ei, manifestată clinic prin oligurie. De ce insuficienţa cardiacă şi aceasta să fie datorită numai unui fenomen hemodinamic pur mecanic : staza retrogradă? Oare nu este mai logic să se admită existenţa unor mecanisme mai complexe şi mai legate şi de celelalte manifestări, cum este cazul în activitatea musculară crescută? De asemenea, în condiţii fiziologice, cînd există o disproporţie între cererea şi oferta de sînge, organismul rezolvă aceasta prin mecanismele arătate, care sînt aşa cum au dovedit-o şi cercetările experimentale declanşate pe cale reflexă şi ca atare controlate şi îndrumate de sistemul nervos. Nu ar fi deci firesc să ne gîndim că şi în condiţii patologice, cînd din cauza insuficienţei cardiace se realizează în fond aceeaşi situaţie — dezechilibru între nevoia

Scanned with OKEN Scanner

de oxigen şi aportul lui — mecanismele prin care organismul caută să compenseze aceasta şi care duc, după cum am văzut, la manifestări analoge, să fie în largă măsură declanşate tot pe aceeaşi cale?

O analiză mai temeinică a manifestărilor din insuficienţa cardiacă dă un răspuns în sensul intervenţiei active şi directe a mecanismelor neuro-hormonale.

Ceea ce pierde în bună măsură organismul în insuficienţa cardiacă este posibilitatea pînă la incapacitatea totală de a-şi ridica debitul cardiac în raport cu nevoile activităţii sale. Aceasta pentru că, chiar în condiţii bazale, inima prestează un efort mărit, care în cazul unei insuficienţe cardiace pronunţate este chiar maximul pe care-l poate da. Ceea ce scade în insuficienţa cardiacă nu este debitul privit static, ca valoare rigidă, în repaus sau în efort, ci diferenţa dintre cel din repaus şi cel din efort şi tocmai aceasta arată dezechilibrul produs şi imposibilitatea compensării sale de către inima devenită insuficientă.

Totuşi, procesele metabolice la nivelul ţesuturilor nu scad, uneori chiar cresc, deoarece aşa cum o arată cercetările făcute în această direcţie, utilizarea procentuală a oxigenului la nivelul ţesuturilor este mărită, după cum mai activă este şi ventilaţia pulmonară.

Numai prin aceasta însă nu poate fi explicat de ce în insuficienţa cardiacă atît miocardul, cît şi ceilalţi muşchi nu prezintă tulburări „ischemice".

Dacă acesta ar fi singurul mecanism de compensare, dată fiind nevoia crescută de oxigen faţă de aport, ar trebui ca în sîngele venos aproape sau chiar toată hemoglobina să fie redusă, ceea ce nu este cazul.

Un alt mecanism de compensare este creşterea masei circulante. Acesta însă, cum au arătat-o cercetările făcute, nu intervine decît în formele mai înaintate de insuficienţă cardiacă.

Un fapt căruia pînă de curînd nu i s-a dat importanţa cuvenită este şi următorul: în insuficienţa cardiacă, capacitatea de pompare a sîngelui prin pompa centrală, inima, scade. Ar urma ca presiunea în vase să scadă, rezistenţa să fie mai mică; totuşi, aceasta nu se întîmplă, ba uneori presiunea diastolică chiar creşte. Această hipertensiune, zisă de stază, a fost explicată în diferite moduri şi se atribuia rolul principal mai ales anoxiei centrilor vasomotori. Vasoconstricţia care declanşează hipertensiunea nu este uniformă în toate organele, deci şi irigaţia sanguină variază de la aparat la aparat. Cercetările au arătat că irigaţia este mult mai redusă la nivelul rinichiului decît la nivelul sistemului nervos sau al miocardului.

Prin proba de epuraţie renală s-a dovedit că irigaţia rinichilor, care reprezintă 15—20% din debitul cardiac pe minut, poate să scadă în insuficienţa cardiacă pînă la 3%, rămînînd în creier şi în miocard proporţional normală faţă de debitul cardiac.

S-a mai putut dovedi că vasoconstricţia renală interesează mai ales arteriola glomerulară eferentă. Prin aceasta, filtraţia glomerulară creşte.

Tocmai această vasoconstricţie, limitată la unele regiuni, dirijează circulaţia în altele şi face posibil, cel puţin în repaus, ca irigaţia miocardului şi a centrilor nervoşi să fie suficientă.

În teoria retrogradă, creşterea presiunii venoase în cazul insuficienţei drepte este considerată ca un fenomen pasiv, care duce la stază în capilare,

Scanned with OKEN Scanner

anoxie şi consecutiv la edem. Tulburările în metabolismul apei, ca şi componenta renală, oliguria, erau de asemenea explicate prin staza venoasă. Dar explicaţia aceasta s-a dovedit nesatisfăcătoare. Într-adevăr se cunosc cazuri în care anoxia este extrem de intensă cum este, de exemplu, în unele leziuni congenitale cardiace şi totuşi cît timp miocardul nu este insuficient nu apar tulburări în metabolismul apei.

Brod şi Fyfar, studiind expresia clinică a tulburării echilibrului hidric în insuficienţa cardiacă, subliniază că oliguria la mulţi bolnavi cedează spontan noaptea, diureza devenind normală. Aceasta înseamnă că în timpul nopţii dispare cauza retenţiei apei. Dacă teoria creşterii prin stază retrogradă a presiunii venoase ar fi cea adevărată pentru explicarea oliguriei, nicturia ar trebui să fie precedată de o scădere a acestei staze şi a presiunii venoase. În felul acesta ar trece apa din ţesuturi în sînge, hidremia ar fi mai pronunţată, iar rinichiul ar reacţiona prin creşterea diurezei. Iar după ipoteza că retenţia de apă şi săruri s-ar datori incapacităţii rinichilor insuficient irigaţi de a o elimina, ar trebui ca rinichii în cursul nopţii să fie mai bine irigaţi. În acest caz, creşterea diurezei se produce întîi pe seama apei din plasmă şi dacă această eliminare este destul de rapidă, la început ar trebui să existe o hemoconcentrare pînă ce apa din ţesuturi, pătrunzînd în vase, ar readuce hidremia la normal.

Autorii au cercetat aceşti factori şi :

1. Nu au reuşit să găsească o scădere a presiunii venoase care să preceadă diureza nocturnă crescută.

2. Cercetările făcute pentru a lămuri a doua ipoteză au arătat clar că nicturia, la cardiacii în insuficienţă, era precedată totdeauna de o mai bună irigaţie renală. Cum, pe de altă parte, nu au constatat scăderi ale presiunii venoase precedînd nicturia, nu se poate explica ameliorarea irigaţiei renale prin modificarea circulaţiei venoase.

În altă serie de cercetări au mai constatat că la cardiacii decompensaţi, creşterea diurezei şi creşterea irigaţiei renale sînt legate de o scădere a fracţiunii de filtraţie glomerulară, raportată, după cum am arătat mai sus, la debitul cardiac. Aceasta arată că trebuie să scadă rezistenţa în vasul eferent.

Din cercetările autorilor a mai rezultat că creşterea diurezei este legată de o irigaţie renală mai bună şi o filtrare glomerulară crescută. Valorile privind creşterea filtraţiei glomerulare la cardiaci în momentul nicturiei, comparate cu valorile de la normali, nu pot explica singure creşterea diurezei, după cum scăderea filtraţiei nu poate singură explica oliguria. Trebuie dar admis că în momentul cînd filtrarea glomerulară scade prin irigaţie insuficientă, creşte şi resorbţia tubulară. Tubii primind mai puţin lichid şi electroliţi, fluxul urinar este mai lent şi se creează condiţii favorabile resorbţiei. Astfel se reţine şi apă şi electroliţi, favorizîndu-se producerea edemelor. Cînd filtraţia glomerulară creşte, tubii primesc mai mult lichid şi electroliţi, dar fluxul urinar este mai puternic, contactul cu celulele tubilor mai redus şi condiţiile de resorbţie mai defavorabile. Eliminările şi diureza sînt crescute.

Autorii citaţi mai sus au mai făcut o serie de cercetări, încercînd să vadă care sînt modificările care survin în urma administrării ,,dibenaminei'' în insuficienţa cardiacă. Folosind această substanţă, care dacă este administrată în doze în care acţiunea sa este mai ales blocarea exci-

Scanned with OKEN Scanner

tațiilor adrenergice asupra musculaturii netede, ei au constatat că se produce regulat o scădere durabilă a presiunii în atriul drept și o scădere a rezistenței periferice, ceea ce pledează pentru componenta neuro-hormonală.

Cele analizate mai sus interesau mai ales fenomenele care se produc cînd insuficiența cardiacă aparține inimii drepte. După cum se vede, analogia cu cele ce se întîmplă într-o activitate musculară crescută este justificată pe deplin.

Nici în cazul cînd este interesată numai inima stîngă la început, fenomenele de insuficiență stîngă nu pot fi puse numai pe baza unei staze pasive pulmonare.

Cercetările făcute în această direcție au arătat că orice obstacol în scurgerea sîngelui în ventriculul stîng duce la o creștere a presiunii în capilarele pulmonare. Aceasta determină pe cale reflexă o creștere a presiunii în arteriolele pulmonare care constituie un mecanism de compensare față de presiunea mărită în capilare, dar în care se cere un efort crescut inimii drepte. Aceasta pînă la urmă va ceda și ea, ducînd la insuficiența cardiacă globală (totală).

Atît creșterea presiunii în arteriolele pulmonare, cît și efectul bun al morfinei în unele accidente acute ale insuficienței cardiace stîngi trebuie să ne facă să ne gîndim că și în aceasta, componenta nervoasă joacă un rol însemnat.

În lumina acestor date credem că mecanismul de producere a insuficienței cardiace poate fi conceput astfel:

În momentul în care apare insuficiența cardiacă, din cauza discordanței dintre cererea și aportul de oxigen și alte substanțe, în diferitele aparate și țesuturi, ia naștere o serie de excitații care reflectă la nivelul sistemului nervos central noua situație.

Din scoarța cerebrală, prin intermediul ganglionilor bazali, se produc impulsurile necesare pentru declanșarea fenomenelor de compensare atît de complexe, prin care organismul răspunde tulburării funcționale create de cedarea miocardului.

Aceste fenomene de adaptare constituie noi verigi în lanțul manifestărilor clinice din insuficiența cardiacă, prima verigă fiind cedarea miocardului.

Vasoconstricția periferică limitată la unele regiuni asigură încă unor organe vitale, cum este sistemul nervos și miocardul, o irigație suficientă, dar tulbură alte funcții cum este în special cea renală și suprarenală, dînd naștere la tulburări serioase de retenție de apă și electroliți, cu consecințele lor.

Creșterea presiunii venoase, consecință a cedării miocardului drept, este un fenomen activ, destinat să ajute intrarea sîngelui în inimă, pentru a menține totuși un debit cît mai bun. Dar această presiune venoasă crescută, asigurînd o mai bună umplere a inimii, îi impune și ea un efort mai mare și pînă la urmă, consumîndu-i rezervele, se produce staza venoasă pasivă, cu oprirea circulației și moartea.

În insuficiența cardiacă se creează deci o serie de cercuri vicioase și pentru înlăturarea ei trebuie acționat nu numai asupra miocardului, ci și asupra celorlalți factori.

Scanned with OKEN Scanner

Aşadar şi în sindromul insuficienţei cardiace, ca şi în alte sindroame clinice, pornind de la o verigă iniţială, în special insuficienţa miocardică, este realizat un lanţ patologic format dintr-o serie de alte inele, reprezentînd modificările funcţionale ale diferitelor aparate care intră în joc în tendinţa de adaptare la noua situaţie.

Sînt foarte multe aceste verigi: pulmonare, vasculare, renale, endocrine, nervoase etc. Unele mai uşor de recunoscut, altele mai greu.

Apoi fiecare asemenea verigă poate fi considerată punct de plecare posibil al unor lanţuri, patologice secundare, care să ajungă să depăşească în importanţă şi în manifestări clinice lanţul principal. Aceasta pentru că veriga iniţială, dacă este dominantă la început, nu este obligatorie să fie tot timpul şi una secundară poate fi, poate deveni dominantă. Cînd concepţia materialist-dialectică, sub forma învăţăturii lui I. P. Pavlov a început să fie aplicată în clinică şi a dus la descoperirea verigilor, formînd lanţul patologic pentru explicarea diferitelor sindroame clinice, adesea s-a făcut o greşeală. Se considera în mod dogmatic veriga iniţială ca tot timpul dominantă şi constituind punctul de atac exclusiv al tratamentului, neglijîndu-se mai mult sau mai puţin celelalte.

Judecîndu-se nedialectic se pierdea concepţia dinamică şi la adăpostul unei concepţii materialist-dialectice rău înţelese se revenea oarecum la judecarea statică a fenomenelor patologice.

Aceasta nu are numai o valoare teoretică, dar şi una practică deosebită.

Progresele fiziologiei în toate domeniile, de exemplu, în metabolismul apei, al importanţei electroliţilor şi al proteinelor în tulburările acestui metabolism, au îmbogăţit cunoştinţele noastre în ceea ce priveşte patogenia edemelor.

Imediat a urmat tendinţa să se dea explicaţia tuturor edemelor numai pe baza acestor tulburări şi chiar să se vadă în manifestările clinice ale insuficienţei cardiace, drept cauză principală, tulburările metabolismului apei şi al electroliţilor. Se neglija astfel interrelaţia şi influenţarea reciprocă a diferitelor inele patologice. Aceasta determină, ca şi în terapia insuficienţei cardiace, să se facă aceeaşi greşeală. Considerîndu-se drept cauză dominantă insuficienţa miocardică în declanşarea şi menţinerea insuficienţei cardiace, obiectivul principal şi atacul permanent se îndreaptă aproape exclusiv asupra muşchiului cardiac. Se foloseau şi se folosesc pentru aceasta arme foarte puternice şi de cele mai multe ori eficace, tonicardiacele majore — digitala şi strofantina. Cînd acestea nu mai aveau efect se considera situaţia definitiv pierdută. Totuşi, din cînd în cînd clinicienii aveau surpriza plăcută ca un diuretic bine folosit, o scădere provocată a hipertensiunii sau un uşor adaus de ClNa — la un regim carenţat în aceste substanţe — să fie urmată de rezultate neaşteptat de bune: dispariţia stazei venoase, a oliguriei, atenuarea edemelor etc. Mai mult încă, tonicardiacele îşi recăpătau acţiunea binefăcătoare.

O interpretare localicistă, statică, făcea să se creadă că s-a descoperit un tratament mai bun decît cel tonicardiac. Dar entuziasmul debutului făcea repede loc unui scepticism, cînd se observa că cele mai multe din cazurile insuficienţei cardiace deşi clinic aparent identice nu mai reacţionau la noile tratamente descoperite şi se pornea în căutarea altora, iar găsirea

Scanned with OKEN Scanner

acestora trecea prin aceleaşi faze de entuziasm şi decepţie. Fiecare din aceste metode uneori dădea rezultate, alteori nu.

Aplicarea unei gîndiri dialectice a dus la explicaţia acestor lucruri care păreau curioase şi la început inexplicabile.

Iată să luăm din nou ca exemplu insuficienţa cardiacă prin insuficienţă miocardică şi la care la un moment dat tonicardiacele asociate cu celelalte metode adecvate dietetico-igienice etc. nu mai au eficienţă, ca şi cînd fibra miocardică a trecut în faza ireversibilă, nu mai poate fi tonificată şi nu mai poate face faţă efortului chiar aparent infim din starea de repaus.

Poate să fie într-adevăr aşa dar dacă ne gîndim că în lanţul sindromului insuficienţei cardiace sînt mai multe inele şi că alta decît acea iniţială devenind principală agravează tulburările şi face ca miocardul să nu mai răspundă tonicardiacelor fie că metabolismul lui este foarte alterat şi acestea nu-l mai pot ameliora, fie că fibra miocardică este supraîncărcată printr-o hipertensiune venoasă exagerat de crescută pentru posibilităţile ei, fie din cauza unei munci prea mari, pe care miocardul stîng nu o mai poate învinge etc.

Oare dacă vom găsi veriga în cauză şi o vom influenţa în sens favorabil nu vom putea rezolva şi readuce eficienţa acţiunii tonicardiacelor ?

Astfel, în unele cazuri de insuficienţă cardiacă, cu presiune venoasă mult crescută şi la care tonicardiacele nu mai aveau efect, am obţinut prin scăderea presiunii venoase, compensarea bolnavului şi apoi menţinerea rezultatelor prin administrarea tonicardiacelor.

Ne îngăduim să credem că acest fel de a privi insuficienţa cardiacă uşurează atît înţelegerea mecanismelor patogenice, a tabloului clinic cît şi nevoia individualizării tratamentului.

REZUMAT

Explicarea insuficienţei cardiace numai prin scăderea debitului cardiac (teoria anterogradă) nu este pe deplin satisfăcătoare. Cerrcetările mai noi interpretează insuficienţa cardiacă în lumina influenţei reciproce a diferitelor organe sub controlul şi coordonarea sistemului nervos.

În insuficienţa cardiacă se produc modificări de irigaţie prin vasoconstricţia anumitor teritorii, ca şi în cursul oricărui efort muscular. Astfel se poate asigura o irigaţie adecvată a creierului şi miocardului, organe deosebit de sensibile la lipsa de oxigen. Vasoconstricţia este declanşată prin mecanisme neurohormonale. Ea determină modificări funcţionale ale plămînilor, rinichilor, vaselor, glandelor endocrine şi sistemului nervos, modificări a căror importanţă clinică poate să depăşească la un moment dat pe aceea a insuficienţei miocardului. Ţinînd seamă de această eventualitate, individualizarea tratamentului insuficienţei cardiace pare pe deplin satisfăcută.

РЕЗЮМЕ

Объяснение сердечной недостаточности лишь только снижением сердечного дебита (аперроградная теория) не является достаточно убедительным. Новейшие исследования интерпретируют сердечную недостаточность в свете взаимодействия различных органов под контролем и при координировании нервной системы.

При сердечной недостаточности изменения орошения возникают вследствие сужения сосудов на различных территориях так же, как и в течение любой мышечной нагрузки. При этом можно обеспечить адекватное орошение мозга и миокарда, — ор-

Scanned with OKEN Scanner

ганы особо чувствительные к недостаче кислорода. Сужение сосудов вызывается нейрогормональными механизмами. Оно обусловливает функциональные изменения легких, почек, сосудов, эндокринных желез и нервной системы, изменения, клиническое значение которых в известный момент может преобладать над значением недостаточности миокарда. Учитывая эту возможность индивидуализация лечения сердечной недостаточности является, по-видимому, вполне обоснованной.

ABSTRACT

Explanation of cardiac insufficiency only by a fall in cardiac output (the anterograde theory) is not fully satisfactory. New investigations interpret cardiac insufficiency in the light of the mutual influence of various organs under the control and coordination of the nervous system.

In cardiac insufficiency, alterations of the irrigation occur due to vasoconstriction of certain areas, as in any muscular effort. In this way, adequate irrigation of the brain and myocardium, particularly sensitive to the lack of oxygen, may be obtained. Vasoconstriction is induced by neurohumoral mechanisms, determining functional changes in the lungs, kidneys, blood vessels, endocrine glands and nervous system, changes whose clinical importance may exceed at a given moment that of myocardial insufficiency. If we bear in mind this possibility, individualization of the treatment in cardiac insufficiency appears to be fully justified.

RÉSUMÉ

L'explication de l'insuffisance cardiaque exclusivement par la diminution du débit cardiaque (la théorie antérograde) n'est pas pleinement satisfaisante. Des recherches plus récentes interprètent l'insuffisance cardiaque à la lumière de l'influence réciproque des différents organes sous le contrôle et la coordination du système nerveux.

Dans l'insuffisance cardiaque ont lieu des modifications d'irrigation par la vasoconstriction qui se produit dans certains territoires, comme au cours de n'importe quel effort musculaire. Ceci rend possible une irrigation adéquate du cerveau et du myocarde, organes particulièrement sensibles au manque d'oxygène. La vasoconstriction est declenchée par des mecanismes neuro-hormonaux. Elle détermine des modifications fonctionelles des poumons, des reins, des vaissaux, des glandes endocrines et du système nerveux, modifications dont l'importance clinique peut dépasser à un moment donné celle de l'insuffisance du myocarde. Compte tenu de cette éventualité, l'individualisation du traitement de l'insuffisance cardiaque paraît être pleinement réalisée.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

DISEASES OF THE ARTERIAL WALL

CONCEPTS OF THERAPY

*MICHAEL E. DE BAKEY, M. D.**

Diseases of the arterial wall are among man's most common ailments, accounting in many countries for more deaths than all other diseases combined. Although the etiology of most of these diseases remains obscure, progress has been made in recent years toward a better understanding of the insidious anatomic changes occurring in the arterial wall, as well as toward development of more precise methods of diagnosis and effective therapy.

This progress is attributable to two major factors, the first being more widespread use of angiography wich, by providing roentgenographic visualization of the arterial tree, permits precise delineation of the nature and extent of the diseased area and the effect of disease upon distal arterial circulation. The second factor is a more rational approach to therapy, which has resulted from experience in vascular surgery.

These studies have led to developments in our concepts concerning arterial diseases. Most important among these has been the shift in emphasis from etiologic considerations to the pathologic features and functional effects of the lesion itself. Thus, the concept has evolved that regardless of etiologic factors, the lesion in many forms of arterial disease may be well localized and segmental in nature, with relatively normal arteries both proximal and distal to the involved area.

On this basis most arterial diseases may be classified as either aneurysms or occlusive lesions. Lesions in both categories may arise from congenital, acquired, or traumatic origins, but from a practical therapeutic, and particularly from a surgical, standpoint, the etiologic difference is much less significant than the nature and location of the lesion itself or the hemodynamic disturbances that it produces. An aneurysm of

* From the Cora and Webb Mading Department of Surgery, Baylor University College of Medicine, Houston, Texas.

the aorta, for example, may be of traumatic or arteriosclerotic origin, but more significant than this is the fact that in both instances the course of the lesion, if untreated, and its surgical cure are the same. Similarly the etiologic difference between an occlusive lesion of the aorta of congenital origin, as in coarctation, or of arteriosclerotic origin, as in Leriche's syndrome, is less significant than the fact that the resultant hemodynamic disturbances of both lesions and the surgical method for their correction are essentially the same. Moreover, both major categories may have a similar basic etiology, such as arteriosclerosis, wich is the most common etiologic factor in both aneurysmal and occlusive lesions.

It has also been observed that both types of arterial diseases assume characteristic patterns of involvement. In earlier years it was widely believed that arteriosclerosis was a degenerative disease of diffuse nature, but it is now well established that the disease is usually well localized and segmental in nature. Even with extensive involvement in many areas, arteriosclerosis may assume this characteristic pattern of segmental involvement with relatively normal patent channels immediately proximal and distal to the lesion. This feature has also been demonstrated in arterial occlusive diseases of etiologic origins other than arteriosclerosis, such as thromboangiitis obliterans.

On the basis of this concept is has become possible to classify most arterial occlusive disease producing typical clinical patterns of vascular insuficiency into three major categories, each of which may be divided into two subgroups, as follows :

1. Lesions involving major branches of aortic arch.
   a. Proximal involvement
   b. Distal involvement
2. Lesions involving visceral branches of the abdominal aorta
   a. Lesions producing abdominal or intestinal angina
   b. Lesions producing renovascular hypertension
3. Lesions involving terminal abdominal aorta and its major branches to the lower extremities.
   a. Proximal, or aorto-iliac, occlusions
   b. Distal, or femoro-popliteal, occlusions

Occlusive lesions in category (1a) are located near the origin of these vessels in the innominate, left common carotid and left subclavian arteries. The lesions may produce incomplete or complete occlusion and are usually multiple, but they are predominantly segmental and are therefore operable. The characteristic sites of involvement in the distal form (1 b) are the vertebral arteries at their origin from the subclavian arteries, the common carotid arteries at their bifurcation, or the internal carotid arteries at their origin. Here again, the occlusive process may be complete or incomplete and is often multiple. Incomplete occlusions are usually segmental and operable, but complete occlusions of long duration are genetrally not amenable to surgical repair. The clinical manifestations vary considerably. The proximal type is usually associated with symptoms of ischemia of the cerebrum and upper extremities, and the distal form with episodes of cerebrovascular insufficiency which may be transient,

Scanned with OKEN Scanner

progressive, or apoplectic in nature. Although the diagnosis may be indicated by the characteristic clinical manifestations and neurologic disturbances, arteriography is requisite, not only to establish the diagnosis, but also to determine the precise location and extent of the occlusive lesions and thus facilitate application of proper surgical treatment.

The occlusive lesions in category (2a) are located in the celiac axis and superior mesenteric artery near their origins from the aorta. They may be complete or incomplete but are usually well localized and segmental in nature. The diagnosis may be suspected from the characteristic clinical manifestations of abdominal pain after meals, disturbances in bowel rhythm and function, bulky stools, nutritional disturbances, and weight loss. Lumbar aortography, which should be performed in the lateral, rather than the usual prone, position, is essential to establish the diagnosis and to determine proper surgical treatment.

The occlusive lesion in group (2b) involves the renal arteries. Here again, the occlusive process tends to be fairly well localized in the main renal artery, usually near its origin from the aorta. The lesion is usually atherosclerotic, but occasionally, and more often in young women, the pathologic features of the lesion may be described as fibromuscular hyperplasia. In our experience bilateral involvement occurs in about a third of the cases. We have found no distinctive clinical features in the history or physical examination to distinguish this type of renovascular hypertension from essential hypertension. Despite extensive studies with various screening methods, we have found that the definitive diagnosis of this form of hypertension can be established only by means of careful aortography.

In the third category considerable variation in nature, extent, and pathologic features of the occlusive process, which may be complete or incomplete, is encountered. In general, however, the proximal type with complete occlusion tends to be well localized to the terminal abdominal aorta and bifurcation and common iliac arteries, whereas the proximal type with incomplete occlussion is more frequently associated with occlusive disease of the superficial femoral arteries. Combinations of both proximal and distal types are not uncommon. The distal forms of occlusion are more often associated with diffuse involvement, particularly when diabetes is present.

No matter how extensive the occlusive disease, the most important consideration from the standpoint of effective therapy is the presence of a patent distal arterial bed, particularly in segments and branches of the popliteal artery. For this reason arteriographic visualization of both the aortoiliac and femoro-popliteal arterial circulation is absolutely essential for application of proper surgical therapy. Diagnosis can usually be made from clinical manifestations, and with experience one can even determine the location and pattern of the occlusive process, but in order to employ the best possible surgical procedure, one must use arteriography to ascertain precisely the full extent and location of the occlusive process.

These major categories of arterial occlusive disease may occur in various combinations in the same patient. Since the predominant underlying pathologic lesion in these different forms of occlusive disease is

Scanned with OKEN Scanner

atherosclerosis, which has a predilection for involving and blocking the origin or bifurcations of major arteries, it may be expected to produce a wide variety of occlusive disease, even in the same patient. With more intense study of these patients, we have encountered an increasing number of such combinations as cerebrovascular insufficiency and renovascular hypertension or arterial insufficiency of the lower extremities. In still other instances, these clinical patterns of occlusive disease may also be associated with aneurysmal lesions of the aorta or major arteries.

In considering therapy the conceptual developments described above have great significance. Most important is the shift in emphasis from etiology to the pathologic features of the lesion since this has permitted recognition of the frequent segmental nature of the occlusive process. Second is the fact that the major problem is the hemodynamic disturbances produced by the occlusive process and that the primary objective of therapy is correction of these disturbances by restoration of normal circulation. A more rational approach to effective therapy has resulted from application of corrective surgical procedures designed to restore normal circulation in the arterial bed distal to the occlusive lesion. Four basic principles of surgical therapy have been developed for this purpose : thromboendarterectomy, excision with graft replacement, bypass graft, and patch graft angioplasty. The application of each of these procedures, and in some instances their combined use, depends upon several factors, including particularly the nature, extent, and site of involvement of the occlusive lesion.

Our experience with these methods of therapy for arterial occlusive diseases in well over 3,000 cases has been highly gratifying. Although our results have varied somewhat in the different categories of occlusive disease, our incidence of success ranges generally from about 85 per cent to over 95 per cent of cases treated. In patients with occlusive disease of the major branches of the aortic arch, for example, successful restoration of normal circulation was obtained in about 85 per cent of those with distal occlusions and in virtually all of those with proximal occlusions. Similarly in patiens with renovascular hypertension successful restoration of normal circulation and normotension was obtained în 86 per cent of the cases. Even better results were obtained in the third category of occlusive disease involving the terminal abdominal aorta and its major branches, with restoration of normal circulation in 97 per cent of patients with aorto-iliac occlusions and in 90 per cent of those with femoro-popliteal occlusions. Folow-up observations in these patiens extending over five years, and in some cases up to ten years, provide evidence of maintenance of good long-term results with a recurrence rate of only about 5 per cent in the proximal type of occlusion and about 20 per cent in the distal form.

In considering the second major category of arterial diseases, that is, aneurysms, certain conceptual developments, like those for occlusive lesions but with one important difference, have taken place to provide a more rational approach to therapy. As in occlusive lesions, emphasis falls upon the nature and location of the aneurysmal process rather than upon its etiology. The most significant problem concerning an aneurysmal lesion is that once it bas formed through weakening and destruction of the media from any cause, it progresses and nearly always

Scanned with OKEN Scanner

ultimately produces lethal complications from compression of surrounding structures or from rupture with hemorrhage. There is, therefore, an important difference in the objectives of therapy for aneurysmal and occlusive lesions. Whereas an aneurysm itself constitutes an ever present threat to life and limb, the main problem in an occlusive lesion is its obstructive effect upon circulation, and this may be corrected without removal of the occlusive process. Thus, removal or obliteration of the lesion with restoration of vascular continuity becomes the essential objective of therapy for aneurysmal disease.

One of several surgical methods may be used depending upon type and location of the lesion. For fusiform aneurysms excision of the diseased segment and its replacement with a dacron graft is most often done. Under some circumstances, however, the aneurysm may be obliterated by endoaneurysmorrhaphy and circulation restored by means of a bypass graft attached end-to-side proximal and distal to the obliterated segment. For sacciform aneurysms excision with patch graft angioplasty may be performed.

Another important conceptual development in aneurysmal disease is concerned with the nature, extent, and site of the lesion, since these factors bear upon both operability and method of surgical therapy. As in occlusive disease, the concept of segmental involvement constitutes an important basis for the application of surgical treatment. Thus, no matter where the lesion, or how large, it is operable providing it has a relatively normal proximal and distal vascular segment.

As in occlusive disease, aneurysms of the aorta and its branches tend to assume a characteristic pattern of involvement permitting classification as follows :

1. Aneurysms located in the aortic arch.
2. Aneurysms located in the descending thoracic aorta.
3. Aneurysms involving the thoraco-abdominal segment of the aorta.
4. Aneurysms involving the abdominal aorta distal to the renal arteries.

In general, the operative risk is greatest in the first category and lowest in the last, mainly because during operation circulation through the segment to be resected must be temporarily arrested. The potentially hazardous consequences of this procedure, are, first, increased vascular resistance upon the heart with left ventricular strain and, second, potential ischemic damage to the tissues distal to the occlusion. These problems apply only to the first three categories since temporary arrest of aortic circulation below the renal arteries is well tolerated.

Several methods have been devised to overcome the problems arising from temporary arrest of aortic circulation. The aneurysms of the aortic arch, for example, two methods may be employed dependingu pon whether or not the lesion involves the proximal portion of the ascending aorta. In the presence of such involvement one must use cardiopulmonary bypass with the artificial heart-lung machine. In the absence of such involvement the temporary bypass principle may be employed. This principle is also applicable to aneurysms involving the thoraco-abdominal segment. For aneurysms of the descending thoracic aorta the pump bypass

Scanned with OKEN Scanner

method is employed in which blood is removed from the left auricle or the left subclavian artery and pumped through a plastic cannula into the left femoral artery.

Our experience with these methods of surgical treatment in over 2,000 cases is highly gratifyng. Risk of operation varies in acordance with a number of factors, including type and location of the lesion, presence or absence of rupture, heart disease, hypertension, and age of the patient. Thus, the total operative mortality for aneurysms of the descending thoracic aorta is about 15 per cent, whereas for aneurysms of the abdominal aorta it is less than 7 per cent. The significance of rupture may be brought out by the fact that the operative mortality for ruptured aneurysms of the abdominal aorta is about 33 per cent, whereas for nonruptured aneurysms it is only a litlle over 4 per cent. The influence of heart disease is illustrated by the fact that the operative mortality for aneurysms of the abdominal aorta in patients with heart disease is 13 per cent, whereas for those without heart disease it is less than 2 per cent.

Folow-up studies on these patients for periods ranging up to ten years have provided evidence of maintenance of good results with long — term survival. The five-year survival rate, for example, for patients operated upon for aneurysms of the abdominal aorta is almost 80 per cent.

To summarize, observations derived largely from angiographic studies and surgical experience have led to the development of significant concepts concerning the nature of diseases of the arterial wall, which provide a basis for effective therapy. Most important among these is the shift in emphasis from etiologic considerations to the pathologic features and functional effects of the lesion itself. Thus, regardless of the etiologic and contributory factors involved, the lesion in many forms of vascular disease may be well localized and segmental in nature with relatively normal patent arteries both proximal and distal to the diseased area. Most arterial diseases may be classified as either aneurysms or occlusive lesions with subclassification according to certain characteristic patterns of involvement.

These conceptual developments have led to a more rational approach to therapy by placing emphasis upon the segmental nature of the lesion and by focusing attention upon the major problem produced by the lesion so as to delineate the primary objective of therapy. In occlusive disease the major problem is the hemodynamic of circulatory disturbances produced by the occlusive process, and the primary objective of therapy is correction of these disturbances by restoration of normal circulation. To achieve this objective, several surgical procedures are now available and may be employed with success in all forms of segmental occlusive disease despite etiology or location. In aneurysmal disease the major problem is that the lesion progresses producing potentially lethal complications from compression of surrouding structures or rupture, and the primary objective of therapy is obliteration of the lesion with restoration of vascular continuity and normal circulation. This objective may be achieved by one of several surgical methods used successfully for all forms of segmental aneurysmal disease, whatever the etiology or location.

Scanned with OKEN Scanner

ABSTRACT

Observations due to a great extent to angiocardiographic studies and surgical experience have changed concepts regarding the nature of diseases of the arterial wall; these observations supply a basis to medical therapy. It is of first importance to shift the main direction of investigations from the etiologic aspect to the anatomopathologic and functional aspects of the lesion itself. In this way, irrespective of the etiologic or contributing factors, it was found that the lesion, in varied forms of the vascular disease, may be well localized and is often segmentary, with relatively normal permeable arteries, both proximal and distal to the obstruction.

Most arterial diseases can be classified as aneurisms or occlusive lesions.

These conceptions have led to more rational therapeutical solutions by putting the accent on the segmentary aspect of the lesion and by paying attention to the major alterations produced by the lesion, with a view to emphasizing the essential objective in therapy. In occlusive diseases, the major problem is set by hemodynamic or circulatory disturbances, produced by the obstructive process, and the principal therapeutic objective is to reestablish a normal circulation. For this purpose, there are now several surgical procedures that may be successfully used in all forms of segmentary occlusive disease, irrespective of their etiology or localization. In aneurism, the major problem is that the lesion progresses, producing potentially lethal complications by compression of the neighbouring structures or by rupture, and the main objective of therapy is obliteration of the lesion with restoration of vascular continuity, and hence of normal circulation. This may be achieved by several surgical procedures, successfully applied in all the forms of segmentary aneurisms, irrespective of their etiology and localization.

REZUMAT

Observaţii datorite în bună parte studiilor angiocardiografice şi experienţei chirurgicale au modificat concepţiile privind natura bolilor peretelui arterial; aceste observaţii furnizează o bază pentru terapia medicală. Astfel este foarte importantă strămutarea direcţiei principale a investigaţiilor de la sectorul etiologic la aspectele anatomopatologice şi funcţionale ale leziunii însăşi. În acest fel, indiferent de factorii etiologici şi contributivi, s-a constatat că leziunea, în variate forme de boală vasculară, poate fi bine localizată şi este adesea segmentară cu arterele relativ normal permeabile atît proximal, cît şi distal de obstacol.

Cele mai multe boli arteriale pot fi clasificate ca anevrisme sau ca leziuni ocluzive.

Aceste concepţii au condus la soluţii terapeutice mai raţionale prin plasarea accentului pe natura segmentară a leziunii şi prin acordarea atenţiei modificării majore produse de leziune pentru a sublinia obiectivul esenţial al terapiei. În bolile ocluzive, problema majoră o constituie tulburările hemodinamice sau circulatorii produse de procesul obstruant, obiectivul principal terapeutic fiind restabilirea circulaţiei normale. Pentru acest scop, stau acum la dispoziţie mai multe procedee chirurgicale, care pot fi folosite cu succes în toate formele de boală ocluzivă segmentară, indiferent de etiologie sau localizare. În bolile anevrismale, problema majoră este că leziunea progresează, producînd complicaţii potenţial letale prin comprimarea structurilor vecine sau prin rupere, obiectivul principal terapiei fiind obliterarea leziunii cu restaurarea continuităţii vasculare şi deci a circulaţiei normale. Acest obiectiv poate fi realizat prin mai multe procedee chirurgicale, aplicate cu succes pentru toate formele de boală anevrismală segmentară, indiferent de etiologie şi localizare.

РЕЗЮМЕ

Наблюдения, в значительной мере связанные с ангиокардиографическими исследованиями и хирургическим опытом, изменили концепции относительно природы болезней артериальной стенки. Эти наблюдения создают основу для медицинского медикаментозного лечения. Так, например, весьма важным является смещение основного направления исследований с этиологического сектора в сторону патологоанатомической и функциональной картины поражения как такового. Таким образом, независимо от этиологических и способствующих факторов, констатировано, что при различных формах сосудистой болезни поражение может быть хорошо локализовано и зачастую оно является сегментированным с относительно нормально проницаемыми артериями, как вблизи, так и на расстоянии от препятствия.

Большинство артериальных болезней можно считать аневризмами или окклюзивными поражениями.

Scanned with OKEN Scanner

Эти концепции привели к более рациональным терапевтическим решениям, благодаря тому, что упор был поставлен на сегментарное происхождение поражения, а также и в результате уделения внимания основному изменению, вызываемому поражением, для того, чтобы подчеркнуть основную цель лечения. При окклюзивных заболеваниях главной проблемой являются гемодинамические расстройства или расстройства кровообращения, вызываемые процессом закупорки, причем основной терапевтической целью является восстановление нормального кровообращения. Для этой цели в настоящее время имеется несколько хирургических способов, которые могут быть с успехом использованы при всех формах сегментарной окклюзивной болезни, независимо от этиологии или локализации.

При аневризмальных болезнях основным вопросом является то обстоятельство, что болезнь прогрессирует, вызывая потенциально летальные осложнения, вследствие сдавления соседних структур или в результате разрыва, в связи с чем основной целью лечения является облитерирование поражения с восстановлением непрерывности сосудов и, следовательно, нормального кровообращения. Осуществление этой цели возможно с помощью ряда хирургических способов, успешно применяемых при любых формах сегментарной аневризмальной болезни, независимо от этиологии и локализации.

RÉSUMÉ

Des observations obtenues en bonne partie par des études angiocardiographiques et par l'expérience chirurgicale ont modifié les conceptions sur la nature des maladies de la paroi artérielle ; ces observations fournissent une base pour la thérapie médicale. Ainsi, il est très important de transférer l'orientation principale des recherches du secteur étiologique aux aspects anatomo-pathologiques et fonctionnels de la lésion même. De cette manière, indifféremment des facteurs étiologiques et secondaires, on a constaté que dans les diverses formes de maladies vasculaires, la lésion peut être bien localisée et qu'elle est souvent segmentaire, les artères ayant une perméabilité relativement normale, aussi bien près de l'obstacle, qu'à distance.

La plupart des maladies artérielles peuvent être classifiées comme anévrismes ou comme lésions occlusives.

Ces conceptions ont abouti a des solutions thérapeutiques plus rationnelles, l'accent étant mis sur la nature segmentaire de la lésion et l'attention étant en premier lieu accordée à la modification majeure provoquée par la lésion, afin de souligner l'objectif essentiel de la thérapie. Dans les maladies occlusives, le problème essentiel est constitué par les troubles hémodynamiques ou circulatoires, produits par le processus obstruant, et le principal objectif thérapeutique est le rétablissement de la circulation normale. On dispose actuellement à cette fin de plusieurs procédés chirurgicaux qui peuvent être utilisés avec succès dans toutes les formes de maladie occlusive segmentaire, indifféremment de l'étiologie ou de la localisation. Dans les maladies anévrismales, le problème essentiel est représenté par la progression de la lésion, qui donne lieu à des complications potentiellement létales par la compression des structures voisines ou par rupture, et l'objectif principal du traitement consiste dans l'oblitération de la lésion avec rétablissement de la continuité vasculaire et donc de la circulation normale. Cet objectif peut être realisé par plusieurs procédés chirurgicaux, appliqués avec succès dans toutes les formes de maladie anévrismale segmentaire, quelles que soient l'étiologie et la localisation.

Scanned with OKEN Scanner

CERCETĂRI ASUPRA GLICOPROTEINELOR SERICE ÎN ATEROSCLEROZA CORONARIANĂ

Prof. *R. BRAUNER*, dr. *VICTORIA NIȚU*, dr. *O. HOANCĂ*, dr. *I. MÎINEA* *

Prezența în ser a unor complexe glucido-proteice a fost semnalată încă de la sfîrșitul secolului trecut de către Freund și Mörner. Zanetti și Bywaters au denumit acești compuși seromucoid.

Cercetări din ultimile două decenii asupra compoziției chimice a glicoproteinelor, efectuate cu metode mai precise ca electroforeza, cromatografia pe hîrtie, tehnici noi de dozare, au arătat că glicoproteinele serice reprezintă în realitate un grup neomogen de componente glicoproteice, a căror repartiție în diversele fracțiuni proteice este neuniformă (Blix, Tiselius și Svenson, 1941; Seibert, 1948; Werner și Odin, 1949; Weimer, 1954; Winzler, 1955).

În sens general, termenul de glicoproteine cuprinde toți compușii în structura cărora intră proteine combinate cu una sau mai multe substanțe glucidice. Fracțiunile glucidice ale acestor compuși, denumite mucopolizaharide, pot fi de două feluri: acide și neutre. În afară de hexozamine, care se găsesc în amîndouă tipurile, *mucopolizaharidele acide* conțin acizi hexuronici și uneori acid sulfuric. Legătura lor cu proteina este labilă, probabil de tip polar, putînd fi ușor separate prin hidroliză.

Mai puțin cunoscute sînt *mucopolizaharidele neutre*. Ca structură chimică, ele conțin hexozamine, monozaharide neutre și uneori acid sialic, dar nu conțin acizi uronici. Legătura lor cu proteinele este stabilă, probabil de tip covalent. Glicoproteinele serice fac parte din această categorie de compuși.

Winzler (1958) restrînge sensul denumirii de glicoproteine numai la grupul de compuși cu legătura glucido-proteică stabilă, clasificîndu-i după conținutul lor în hexozamină, în glicoizi (conținînd între 0,5 și 4% hexozamină) și mucoizi (cu peste 4% hexozamină). În cercetările noastre vom folosi termenul de glicoproteine în acest sens restrîns.

* Clinica medicală a Spitalului „Brîncovenesc" (director: prof. R. Brauner)

Scanned with OKEN Scanner

Ca *hexoze* au fost puse în evidență în structura glicoproteinelor serice *galactoza* și *manoza*. *Hexozaminele* din structura glicoproteinelor serice sînt reprezentate de *glucozamină* și *galactozamină* (condrozamină). Împreună cu galactoza și manoza, hexozaminele reprezintă cei trei constituenți principali ai glucidelor legate de proteinele serice, în care se găsesc în proporții aproximativ echimoleculare. *Fucoza* a fost izolată din ser în 1952 de Dische și Ornos și de Waldron. Prezența *acidului sialic* în ser a fost arătată de către Werner și Odin (1952). Compusul comun din care derivă acizii sialici a fost denumit *acid neuraminic*.

În 1948, Winzler și colab. au izolat prin precipitare din filtratul seric un produs pe care l-au denumit inițial *mucoproteină*, iar ulterior (1955), identificîndu-l cu compusul obținut de Rimington, i-au dat denumirea inițială de *seromucoid*. Acest compus reprezintă 1% din proteinele serice totale conținînd aproximativ 10% din glucidele glicoproteinelor. Prin separarea electroforetică la pH 4,5, seromucoidul este fracționat în 3 constituenți: MP_1, MP_2, MP_3. Compusul MP_1 reprezintă componentul principal al seromucoidului și a fost denumit de Winzler *orosomucoid*.

Determinarea seromucoidului se face dozînd proteina prin tirozină, fie hexozele din compoziția sa.

Glucidele din complexele glicoproteice ale serului sînt repartizate inegal în diferitele fracțiuni proteice serice. Spre deosebire de albumine toate fracțiunile globulinice conțin glucide, cea mai mare cantitate fiind legată de α-globuline.

S-a constatat creșterea glicoproteinelor serice în diferite afecțiuni: cancer și hemopatii maligne, tuberculoză, boli infecțioase (pneumonie, febră tifoidă, difterie ș.a.), în reumatismul acut și cronic, în lupusul eritematos diseminat, în infarctul miocardic, în tromboflebite, în diabet cu leziuni vasculare, în glomerulonefrite, în arsuri, în iradiere ș.a. Glicoproteinele serice mai cresc în sarcină și cu vîrsta.

Glicoproteinele serice sînt scăzute în boli hepato-celulare și în insuficiența hipofizară sau suprarenală.

Cercetările asupra glicoproteinelor serice din *afecțiunile cardiovasculare* sînt încă destul de reduse. În infarctul miocardic, Rechenberger (1957) a constatat o creștere în conținutul hexozei și hexozaminei din fracțiunea fibrinogen. La 31 de bolnavi cu infarct miocardic, conținutul mediu în hexoză și hexozamină era cu aproximativ 50% mai ridicat ca la sănătoși. Di Paolo și Galletti (1958) au cercetat raportul hexoză/proteine totale la 15 bolnavi cu infarct miocardic. În medie, raportul era crescut în faza timpurie a bolii, valoarea cea mai ridicată constatîndu-se a 15-a zi de la instalarea infarctului, revenind aproape de normal a 45-a zi. Autorii constată pe 15 cazuri de angină pectorală că raportul este mai ridicat la 10% din cazuri. Bernasconi și colab. (1958) au determinat totalul hexozei, hexozaminei și acidului sialic în ser la 16 bolnavi cu infarct miocardic. Cresc în special glucidele din α_2-globuline. La cazurile mai ușoare sau moderat severe, creșterea maximă s-a constatat în prima săptămînă după debut, iar la cazurile grave în cea de a doua săptămînă. La 3 bolnavi cu angină pectorală, autorii au constatat valori normale pentru glicoproteine serice. Bang, Böhn (1959), Miettinen și Nikkilä au constatat creșteri în acid sialic în infarctul miocardic. După ultimii doi

Scanned with OKEN Scanner

autori, care au studiat 35 de cazuri de infarct miocardic, acidul sialic a fost crescut în mod net la 29 de cazuri, creşterea atingînd un maximum în 4—10 zile de la debut, valorile revenind la normal în 2—4 săptămîni. În 12 cazuri, autorii au cercetat şi concentraţiile hexozei, hexozaminei şi fucozei, care au fost găsite crescute.

Winzler (1949), Sinkin şi colab. (1949), de Souza Oliviera (1952), Greenspan (1954) au constatat în infarctul miocardic o creştere a mucoproteinelor serice. Linko şi Waris (1955) au găsit din 39 de bolnavi cu infarct miocardic o creştere a mucoproteinelor numai la 23. Autorii au constatat şi o creştere a mucoproteinelor la 2 din 4 cazuri de angină pectorală. Rechenberger (1957), cercetînd 31 cazuri de infarct miocardic, a constatat o creştere a mucoproteinelor, conţinutul în hexoze a acestei fracţiuni fiind crescut cu peste 100%, hexozamina şi azotul proteic din această fracţiune crescînd ceva mai puţin decît 100%. Di Paolo şi Galletti (1958) constată de asemenea în infarct miocardic o creştere a mucoproteinelor, însă la 15 bolnavi cu angină pectorală valoarea medie a mucoproteinelor serice a fost normală.

Ensio Taipale (1961) arată o creştere a polizaharidelor la 67 de cazuri de infarct miocardic. La 15 bolnavi cu angină pectorală, polizaharidele erau normale, afară de 2 cazuri, iar mucoproteinele au fost crescute în 3 cazuri. În boli simulînd angina pectorală, însoţite de distrugeri tisulare sau de o infecţie acută, polizaharidele şi mucoproteinele serice erau crescute. Astfel erau reprezentate prin cazuri de pneumonie, pleurezie, colecistopatie. În cazurile simulînd angina pectorală care nu erau însoţite de o infecţie acută, polizaharidele şi mucoproteinele serice erau normale sau uşor crescute. La 15 bolnavi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă, toţi în afară de 3 cazuri au arătat o creştere a polizaharidelor şi toţi în afară de 2 cazuri o creştere a mucoproteinelor. În insuficienţa cardiacă congestivă însă creşterea medie a fost mai redusă decît în infarctul miocardic. Autorul a studiat şi acţiunea heparinei la 7 bolnavi constatînd la 15 minute după injecţie o uşoară scădere a polizaharidelor şi mucoproteinelor serice. Autorul acordă o importanţă determinării polizaharidelor şi mucoproteinelor serice pentru diagnosticul diferenţial al infarctului miocardic şi al durerilor toracice. În general, determinările sînt utile pentru infarctul miocardic, în angina pectorală valorile fiind de cele mai multe ori normale. În diagnosticul diferenţial, determinările au valoare numai dacă boala care poate simula un infarct miocardic nu este însoţită de o infecţie acută sau de distrugeri tisulare.

Comportarea glicoproteinelor a fost cercetată şi în ateroscleroză. Astfel, Voigt şi Schrader (1955) au examinat din punct de vedere al metabolismului lipidic (colesterol total şi esterificat, lipemia, lipidograma), al metabolismului protidic şi al glicoproteinelor, 36 de bolnavi cu ateroscleroză confirmată prin aorto- sau arteriografie şi 3 cazuri de endarterită. 19 dintre bolnavi au prezentat modificări atît ale metabolismului lipidic, cît şi ale glicoproteinelor. Autorii dau ca cifră normală pentru glicoproteinele totale 132 mg%, ele crescînd în medie în aceste 19 cazuri la 195 mg%. La 7 din cazuri, cu colesterol normal, glicoproteinele erau crescute la 207 mg%, iar la 5 cazuri, cu lipoproteine normale, glicoproteinele erau crescute la 195 mg%. În 3 cazuri de ateroscleroză datorită vîrstei,

Scanned with OKEN Scanner

modificările au fost mai puțin nete. La endarterită, autorii au constatat aceleași modificări ale metabolismului lipidic ca la ateroscleroză, tabloul glicoprotidic fiind normal.

Schwartz și Gilmore (1958) au determinat mucoproteinele serice și hexozamina la indivizi cu ateroscleroză, neateroscleroticí și la tineri. Autorii au constatat creșteri nete al mucoproteinelor și hexozaminei serice, la grupul cu ateroscleroză. Astfel, pentru mucoproteine, la grupul neateroscleroticí, valoarea medie era de 95,6 mg%, iar la grupul aterosclerotic a fost de 142,5 mg%. De asemenea, hexozamina serică care pe indivizi normali a reprezentat 97,1 mg% a crescut la 119 mg% în grupul aterosclerotic. Modificările sînt mai nete pentru mucoproteine decît pentru hexozamină. Autorii constată și o tendință la creștere a ambelor fracțiuni în raport cu îmbătrînirea. Ei interpretează aceste rezultate ca reflectînd o depolimerizare crescută a mucopolizaharidelor din substanța fundamentală a țesutului conjunctiv din peretele arterial. Autorii emit ipoteza că distrugerea substanței fundamentale a țesutului conjunctiv joacă un rol în patogeneza aterosclerozei fiind probabil un precursor al fibrogenezei.

În cercetările noastre, într-o lucrare anterioară (1960), am atras atenția asupra rolului glicoproteinelor în patogeneza aterosclerozei.

Cercetările noastre

Cercetările noastre au fost făcute pe 55 de cazuri de ateroscleroză cu manifestări coronariene.

Tehnica. La toți bolnavii s-au determinat componentele glucidice ale glicoproteinelor serice, anume: hexozele, hexozamina, acidul sialic, fucoza și seromucoidul. Hexozele au fost determinate după tehnica lui

Tabel

Rezultatele globale ale cercetărilor noastre

Nr. caz.	Hexoze mg%	Hexozamine mg%	Sero. mucoid mg%	Acid sialic mg%	Fucoză mg%
1	125,0	85,0	16,2	0,235	14,1
2	132,0	92,0	14,6	0,254	8,2
3	130,0	87,0	14,3	0,185	8,2
4	122,0	98,0	12,3	0,220	11,3
5	120,0	97,0	15,7	0,210	12,3
6	110,0	92,0	18,2	0,240	15,3
7	125,0	85,0	13,2	0,250	14,8
8	125,0	96,0	14,2	0,260	13,2
9	124,0	99,0	14,2	0,230	5,2
10	116,0	88,0	14,2	0,240	12,8
11	118,0	87,0	12,6	0,230	12,8
12	92,0	72,0	15,8	0,200	8,2
13	120,0	99,0	18,6	0,190	8,2
14	112,8	92,4	20,3	0,200	14,0
15	90,8	70,0	18,8	0,230	10,0
16	112,8	98,0	18,8	0,200	7,6
17	112,8	92,4	18,8	0,190	14,2
18	120,0	92,4	18,6	0,220	10,2
19	200,0	128,0	22,0	0,270	10,0
20	140,0	99,0	18,0	0,300	8,2
21	146,0	101,0	19,2	0,260	10,8
22	146,0	90,1	19,2	0,260	8,6
23	128,0	99,2	17,2	0,280	5,8
24	140,0	96,0	24,0	0,280	6,8
25	128,0	92,0	22,0	0,250	12,3
26	120,0	94,0	17,6	0,240	6,2
27	128,0	92,0	13,2	0,260	8,2
28	130,0	96,0	17,6	0,260	7,2
29	160,0	99,0	19,8	0,370	12,8
30	160,0	104,0	24,0	0,240	7,8
31	140,0	101,0	15,6	0,240	13,1
32	160,0	101,0	22,0	0,270	11,3
33	220,0	103,0	13,0	0,290	12,0
34	190,0	104,0	15,0	0,310	16,0
35	200,0	92,0	12,0	0,280	10,0
36	190,0	72,0	11,0	0,310	8,2
37	160,0	104,0	15,0	0,300	10,0
38	220,0	98,0	28,0	0,280	9,0
39	142,0	86,0	18,0	0,240	9,8
40	162,0	92,0	15,0	0,230	6,2
41	180,0	65,0	24,0	0,220	8,6
42	126,0	100,0	16,0	0,260	9,2
43	136,0	120,0	16,0	0,230	9,8
44	190,0	89,0	18,0	0,300	10,2
45	140,0	85,0	15,0	0,280	9,8
46	130,0	100,0	21,0	0,260	7,2
47	120,0	92,0	11,0	0,280	14,0
48	150,0	92,0	19,0	0,320	10,4
49	160,0	96,0	23,0	0,240	8,6
50	140,0	102,0	16,0	0,250	12,4
51	135,0	103,0	21,0	0,250	6,8
52	112,0	96,0	14,0	0,220	10,2
53	120,0	88,0	15,0	0,280	12,0
54	110,0	87,0	17,2	0,270	12,9
55	130,0	98,0	17,2	0,290	15,1

Scanned with OKEN Scanner

Weiner şi Moshin (1953), hexozaminele după tehnica lui Rimington (1940), fucoza după tehnica Dische şi Shettles, modificată de Winzler (1955), acidul sialic cu tehnica Ayala, Moore şi Hess (1951), iar seromucoidul după tehnica Weimer şi Moshin (1952). La majoritatea cazurilor s-a cercetat şi metabolismul lipidic (colesterol total şi esterificat, lipemia totală şi lipidograma).

Ca valori normale pentru componentele glucidice am constatat cu metodele pe care le-am utilizat, următoarele: hexoze 110—120 mg%, hexozamină 90—99 mg%, fucoză 8,4—8,9 mg%, acid sialic 0,190—0,240 mg%, seromucoid 14,6—15 mg hexoză%.

După cum reiese din tabel, rezultatele cercetărilor noastre pe cele 55 de cazuri de ateroscleroză cu manifestări coronariene sînt următoarele:

Hexozele au fost normale în 16 cazuri, iar în 29 de cazuri au fost crescute, adică la 50% din cazuri hexozele au prezentat creşteri. Valorile hexozei se repartizează în următorul mod:

— creşteri uşoare, între 120 şi 140 mg%, la 21 de cazuri;
— creşteri mai marcate, între 140 şi 160 mg%, la 9 cazuri,
— creşteri mari, între 160 şi 200 mg%, la 7 cazuri;
— creşteri foarte mari, între 200 şi 220 mg%, în 2 cazuri.

Hexozamina a prezentat valori normale la majoritatea cazurilor, anume la 45. În cîteva cazuri, valorile au fost chiar subnormale. În 8 cazuri s-au constatat creşteri foarte uşoare ale hexozaminei, între 101 şi 104 mg%, iar în 2 cazuri, valoarea era ceva mai ridicată de 120—128 mg%.

Seromucoidul a fost normal în 25 de cazuri. Creşteri uşoare între 16 şi 23 mg% s-au constatat la 26 de cazuri, iar creşteri ceva mai marcate, de 24 mg%, s-au constatat la 3 cazuri şi într-un singur caz 28 mg%.

Acidul sialic a fost găsit normal în 24 de cazuri. Creşteri uşoare, între 0,240 şi 0,300 mg% s-au constatat în restul cazurilor şi anume la 27 de cazuri. În 3 cazuri valoarea a fost de 0,310 — 0,320 mg%, iar într-un singur caz, creşterea a fost mai marcată şi anume de 0,370 mg%.

Fucoza a prezentat valori normale în 21 de cazuri. Valori uşor crescute, între 9 şi 15 mg% s-au constatat în 33 de cazuri şi într-un singur caz o creştere de 16 mg%.

Discuţia rezultatelor

După cum reiese din rezultatele de mai sus, în cazurile de ateroscleroză cu simptome coronariene cercetate pentru glicoproteine se găsesc modificări la majoritatea cazurilor. Astfel, în ceea ce priveşte hexoza, ea este crescută la 71% din cazuri, hexozamina prezintă creşteri numai la 18% din cazuri, seromucoidul creşte la 54,5% din cazuri, acidul sialic este crescut la 56% din cazuri, iar fucoza la 62% din cazuri.

Ca valori medii am constatat creşteri mai marcate pentru hexoză a cărei valoare medie pentru grupul normal a fost între 110 şi 120 mg%, iar pentru grupul cu ateroscleroză coronariană a fost de 139,9 mg%. Valoarea medie a hexozaminei în grupul aterosclerotic nu a prezentat variaţii marcate de la normal, cu toate că am constatat creşteri individuale la 10 cazuri. Seromucoidul care la normali a prezentat valori de 14,6—15 mg%, în grupul aterosclerotic a prezentat valoarea medie de 17,4 mg%. Acidul sialic creşte de la valoarea normală de 0,190-0,240 mg% la valoarea medie de 0,252 mg% la grupul aterosclerotic. Fucoza cu valoarea normală

Scanned with OKEN Scanner

de 8,4—8,9 mg% creşte în grupul aterosclerotic la valoarea medie de 13,10 mg%.

Cercetările care s-au făcut pînă acum asupra variaţiilor glicoproteinelor serice sînt destul de reduse. Lucrările pe care le-am citat în introducere se referă în special la infarctul miocardic, unde există o distrucţie tisulară. Din lucrările lui Voigt şi Schrader şi a lui Schwartz şi Gilmore rezultă o creştere a glicoproteinelor în ateroscleroză. Datele obţinute de noi arată că în ateroscleroză există o creştere a glicoproteinelor, mai marcată pentru hexoză, seromucoid, acid sialic, fucoză şi mai puţin pentru hexozamină. Milcu şi colab. au arătat că glicoproteinele serice cresc în raport cu vîrsta.

Într-o lucrare recentă (1962), Faviani şi Roubert arată importanţa determinării glicoproteinelor în cardiologie. Autorii susţin că chiar dacă pentru moment rezultatele practice sînt încă reduse, totuşi trebuie acordată importanţă problemelor biologice în legătură ca variaţia patologică a glicoproteinelor. Biogeneza şi modificările tisulare ale glicoproteinelor prezintă după aceşti autori un mare interes.

În patogeneza aterosclerozei, glicoproteinele pot juca un rol întrucît s-a semnalat că la debutul aterosclerozei se găsesc depozite de glicoproteine în regiunile unde vor apărea plăcile de aterom. În ateroscleroza experimentală s-a putut pune în evidenţă un depozit de mucopolizaharide acide compus în cea mai mare parte din acid hialuronic, a cărui prezenţă a fost identificată prin acţiunea hialuronidazei. După Faber ar exista o legătură între aceste substanţe mucoide şi depunerea colesterolului în ţesuturi, fapt susţinut şi de Altshuler şi Angevine. Schwartz şi colab. au arătat că în ateromatoza aortică, la iepurii hrăniţi cu colesterol se găsesc tulburări histochimice ale mucopolizaharidelor concomitent cu o creştere a hexozaminei serice. Modificările serice ale glicoproteinelor ar putea fi expresia modificărilor cantitative şi a gradului de polimerizare a glicoproteinelor din peretele arterial. După Buddecke, modificările mai importante în ceea ce priveşte mucopolizaharidele în vasul aterosclerotic constau într-o scădere a conţinutului în acid hialuronic şi o creştere a condroitinsulfatului. Pe lîngă mucopolizaharidele acide, în ateroscleroză cresc şi mucopolizaharidele neutre. Această tulburare metabolică nu priveşte numai biosinteza mucopolizaharidelor, ci este corelată şi cu depunerea de lipide. Scăderea cantitativă a acidului hialuronic poate fi pusă în legătură cu scăderea elasticităţii arterelor aterosclerotice.

Din cercetările expuse şi din cercetările noastre se vede că în ateroscleroză există o tulburare a metabolismului glicoproteic. Aceste modificări au importanţă în explicaţia mecanismului patogenetic şi pot juca un rol în diagnosticul aterosclerozei.

BIBLIOGRAFIE

ALTSHULER C. H., ANGEVINE D. M. — Amm. J. Path., 1951, nr. 27, p. 141.

BRAUNER R., GALEA GH., DEMAYO A., ENACHE M. — *Med. internă* (*Bucureşti*), 1960, nr. 6, p. 809,

BIERRY H. — *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1928, vol. 99, p. 1 837.

BLIX G. — *Acta chem. scand.*, 1948, nr. 2, p. 467.

BYWATERS H. W. — *Biochem. Z.*, 1909, nr. 15, p. 322.

Scanned with OKEN Scanner

BANG A. O., — *Nord. Med.*, 1957, nr. 58, 1 889.
BERNASCONI C., TARTAVA A., BUSCARINI L. — *Progr. med. (Napoli)*, 1958, nr. 13, 481.
BÖHM P. — *Dtsch. Z. Verdau. — u. Stoffwechselkr.*, 1959, nr. 19, 129.
DISCHE Z., ORNOS M. — *Fed. Proc.*, 1952, nr. 11, p. 202.
DE SOUZA, OLIVEIRA A. — *Rev. argent. Cardiol.*, 1952, nr. 19, p. 299.
DI PAOLO E., GALLETTI F. — *G. Clin. med.*, 1958, nr. 39, 1 354.
FABIANI P., ROUBERT J. — *Presse méd.*, 1962. vol. 70, nr. 23, p. 1 151.
FABER M. — *Arch. Path.*, 1949, nr. 48, p. 342.
FREUND E. — *Zbl. Phisiol.*, 1892, nr. 6, p. 345.
INAZAWA H., TOHOKU J. — *Expl. Med.*, 1951, nr. 54, p. 53.
JACUBEIT M., KNEDEL M., BRÜNGER P. — *Klin. Wschr.*, 1959, nr. 37, p. 460.
KLENK E. — Ed. Churchill, Londra, 1958.
LINKO E., WARIS E. SCAND I. — *Clin. Lab. Invest.*, 1955 nr. 7, p. 141.
LAURELL G. B., LAURELL H., WALDENSTRÖM J — *Amer. Med.*, 1957, vol. XXII, nr. 1, p. 24
MIETTINEN T. A., NIKKILÄ E. A. — *Ann. Med. intern. Fenn.*, 1960. nr. 49, p. 1 959.
MILCU ŞT. M. — *Geront. Clin.*, 1961, vol. 3, nr. 1, p. 25.
ODIN L., WERNER I. — *Acta Soc. Med. upsalien.*, 1952, vol. 57, p. 227.
RIMINGTON C. — *Biochem. Z*, 1940, vol. 34, p. 931.
RECHENBERGER J., *Ärztl. Wschr.*, 1957 nr. 12, p. 918.
SCHULTZE H. E. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1958, p. 1 472.
SEIKMAN M. D. — *Klin. Med. (Mosk.)*, 1960, vol. 38, nr. 7, p. 36.
SIMKIN B., şi colab. — *Amer. J. Med.*, 1949. nr. 6, p. 734.
SCHWARTZ C. J., GILMORE H. R. — *Circulation*, 1958, vol. 18, nr. 2, 191.
SONNET J. — Editions Arscia, Bruxelles, 1956.;
TAIPALE ENSIO — *Ann. Med. intern. Fenn.*, 1961, vol. 50, supl. 35,
TUROVETZ I. M., PRAVDINA L. I — Konferentzia po problema genesa starosti organisma, Akademia Nauk Kiev. 1938.
VOIGT K. D., SCHRADER E. A., — *Klin. Wschr*, 1955, vol. 33, nr. 19—20, p. 465.
WALDRON D. W. — *Nature*, 1952. nr. 170, p. 461.
WERNER I., ODIN L. — *Acta Soc. Med. upsalien*, 1952, vol. 57, p. 230.
WINZLER R. J. — Methods of Biochemical Analysis, vol. II. New York, 1955, p. 279.
WINZLER R. J. — Ciba Foundation Symposium, Ed. A. Churchill, Londra, 1958.
ZANETTI C. — *Gazz. chim. ital.*, 1903, nr. 33, 160.

REZUMAT

Autorii au cercetat din punctul de vedere al glicoproteinelor serice 55 de cazuri de ateroscleroză cu manifestări coronariene. La toţi bolnavii s-au determinat componentele glucidice ale glicoproteinelor serice : hexozele, hexozamina, acidul sialic, fucoza,precum şi seromucoidul.

Rezultatele obţinute sînt următoarele :

Hexoze: s-au constatat valori normale la 16 cazuri şi o creştere la 39 de cazuri, adică la 76 % din cazuri. Creşteri mai marcate s-au găsit la 18 cazuri cu valori între 140 şi 220 mg % hexoze.

Hexozamina a prezentat valori normale la majoritatea cazurilor şi anumai în 8 cazuri s-au constatat creşteri uşoare, iar în 2 cazuri, valoarea a fost ceva mai ridicată şi anume 120—128 mg %.

Seromucoidul a fost normal în 25 de cazuri, la 26 de cazuri constatîndu-se creşteri uşoare. iar creşteri mai marcate de 24—28 mg % s-au constatat la 4 cazuri.

Acidul sialic a fost normal în 24 de cazuri, 27 au prezentat valori uşor crescute, iar 4 creşteri mai marcate de 0,310—0,370 mg %.

Fucoza a prezentat valori normale în 21 de cazuri, iar restul au prezentat valori uşor crescute, de 9—16 mg %.

РЕЗЮМЕ

Авторы исследовали, с точки зрения сывороточных гликопротеинов, 55 случаев атеросклероза с коронарными проявлениями. У всех больных были определены глюцидные компоненты сывороточных гликопротеинов: гексозы, гексозамин, сиаловая кислота, фукоза, а также серомукоид.

Получены следующие результаты:

Гексозы. Отмечены нормальные значения в 16 случаях, повышение в 39 случаях, то есть в 76 % случаев. Более выраженный рост был отмечен в 18 случаях со значениями в пределах от 104 до 220 мг % гексозов.

Scanned with OKEN Scanner

Гексозамин. Дал нормальные значения в большинстве случаев и лишь в 8 случаях было констатировано незначительное повышение, а в 2 случаях значение было несколько более повышенным, именно 120—128 мг%.

Серомукоид. Оказался нормальным в 25 случаях, в 26 случаях было установлено небольшое повышение, и более значительное повышение, а именно 24—28 мг%, было установлено в 4 случаях.

Сиалиновая кислота соответствовала норме в 24 случаях, в 27 отмечены слегка повышенные значения, в 4 — более значительное повышение, а именно 0,310 — 0,370 мг%.

Фукоз соответствовал норме в 21 случае, а в остальных случах были отмечены слегка повышенные значения 9—16 мг%.

ABSTRACT

A number of 55 cases of atherosclerosis with coronary manifestations were investigated from the viewpoint of serum glycoproteins. In all the patients the glucidic components of serum glycoproteins were determined : hexose, hexosamine, sialic acid, fucose, as well as seromucoid.

The following results were obtained :

Hexose, normal values were found in 16 cases and an increase in 39 cases, i.e. 76% of the cases. A more significant increase was found in 18 cases, with values ranging from 140 to 220 mg% hexose.

Hexosamine showed normal values in most cases, and in only 8 cases was a slight increase noted ; in 2 cases the values were somewhat higher, 120—128 mg%.

Seromucoid was normal in 25 cases, there was a slight increase in 26 cases and a more accentuated increase, of 24—28 mg%, in 4 cases.

Sialic acid was normal in 24 cases, slightly increased in 27 cases ; higher values (0.310—0.370 mg%) were obtained in 4 cases.

Fucose showed normal values in 21 cases and slightly increased values, of 9—16 mg%, in the remaining cases.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié du point de vue des glycoprotéines sériques 55 cas d'athérosclérose avec des manifestations coronariennes. On a déterminé chez tous les malades les composants glucidiques des glycoprotéines sériques : les hexoses, l'hexosamine, l'acide sialique, le fucose, ainsi que le séromucoïde.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Les hexoses ont présenté des valeurs normales dans 16 cas et une augmentation dans 39, c'est-a-dire dans 76% des cas. Des augmentations plus marquées ont été constatées dans 18 cas, avec des valeurs entre 140—220 mg% hexoses.

L'hexosamine a montré des valeurs normales dans la plupart des cas et seulement dans 8 cas on été observées de légères augmentations ; dans 2 cas la valeur a été un peut plus elevée, (120—128 mg%).

Le séromucoide a été normal dans 25 cas, légèrement accru dans 26 et plus considérablement accru (24—28 mg%) dans 4 cas.

L'acide sialique a été normal dans 24 cas ; dans 27 cas ont été constatées des valeurs légèrement accrues et dans 4 cas, des augmentations plus marquées (0,310—0,370 mg%).

Le fucose a présenté des valeurs normales dans 21 cas et des valeurs légèrement accrues (de 9—16 mg%,) chez le reste des malades·

CHIRURGIA PERICARDITELOR CONSTRICTIVE

Prof. C. CĂRPINIȘAN, dr. I. GOLOGAN, dr. S. DUMITRESCU *

Orice pericardită cu *sindrom constrictiv*, indiferent dacă este vorba de forma exsudativă acută sau cronică sau de forma fibro-adezivă sau calcară, impune tratament chirurgical.

Statistici importante pe un număr mare de cazuri au impus și codificat pericardectomia ca operație de elecție, toracotomiile decompresive fiind definitiv abandonate.

Studiul pieselor operatorii, precum și o serie de cercetări experimentale au elucidat în bună parte majoritatea problemelor privind etiologia și fiziopatologia pericarditelor constrictive ; mai există o serie de controverse în ceea ce privește *indicația și momentul optim al intervenției*, ca și *alegerea căii de acces* și, implicit, *întinderea decorticării*.

Experiența clinicii de chirurgie toracică de la Spitalul „Filaret", care însumează 63 de pericardectomii făcute la 55 de bolnavi în decurs de 13 ani (octombrie 1949 — august 1962), precum și datele din literatură, ne permit o serie de comentarii în legătură cu aceste probleme.

Etiologia pericarditelor constrictive, adeseori greu sau chiar imposibil de precizat, este predominant tuberculoasă, fapt demonstrant și de statistica proprie. Astfel, în cele 55 de cazuri ale noastre (tabelul I) :

1. *Tuberculoza* este în mod *cert* cauza pericarditei constrictive : BK prezent în exsudatul pericardic, foliculi tuberculoși în fragmentele operatorii de pericard, leziuni tuberculoase coexistente pulmonare sau seroase în 35 cazuri și — probabil — episod tuberculos în antecedente în 8 cazuri. Forma anatomo-clinică cea mai tipică este pericardita cu evoluție constrictivă subacută, intervalul de timp scurs dintre diagnosticul de pericardită acută și organizarea adezivă nedepășind în cazurile noastre 1 an.

Obișnuit am întîlnit două aspecte clinice :

— în unele cazuri, un sindrom Pick tipic, cu ficat mare, jugulare turgescente, exsudate pleurale și peritoneale, edeme ale membrelor inferioare ;

---

* Lucrare efectuată în Clinica de chirurgie toracică a Spitalului „Filaret" (director : prof. C. Cărpinișan)

Scanned with OKEN Scanner

— în alte cazuri, simptomatologia era latentă, caracterizîndu-se uneori printr-un tablou clinic extrem de frust, cu hepatomegalie discretă şi reflux hepatojugular, asociate sau nu cu dispnee de efort şi cu creşterea presiunii venoase, alteori numai printr-o cianoză izolată, existența

Tabelul I

Repartiția cazurilor de pericardită constrictivă după etiologie

Tuberculoză : 43 (79,3%)				Septice: 4 (7,3%)			Traumt. 1 (0,99%)	Nedeterminate 7 (12,5%)	Total
Clinic	Bact.	A. Pat.	Prob.	Stafil.	Strept.	Pneumon.			
7	6	22	8	2	1	1	1	7	55

semnelor clinice concordînd cu aspectul EKG de ischemie subepicardică. În aceste forme discrete şi cu semne disociate, explorările hemodinamicii, inclusiv cateterismul cardiac, devin obligatorii.

Indiferent de forma clinică, în pericarditele tuberculoase, tratamentul medical este una din condițiile care asigură succesul pericardectomiei, de unde importanța practică a precizării etiologiei chiar de la începutul bolii, cînd un tratament tuberculostatic de mai multe săptămîni sau luni va aduce stabilizarea leziunilor tuberculoase. Tratamentul antituberculos, căruia i se asociază şi un tratament hormonal antiinflamator (Δ-cortizon), va fi prelungit atît timp cît se obține încă retrocedarea proceselor inflamatoare, apărînd evidentă ineficacitatea lui asupra fenomenelor mecanice. Pericardectomia nu trebuie practicată precoce, atît timp cît procesul tuberculos este încă susceptibil de regresiune, după cum trebuie evitat pericolul, poate chiar mai mare, al temporizării îndelungate, care duce la instalarea unei insuficiențe miocardice şi la dificultăți operatorii mari.

2. *Pericardite constrictive septice*, purulente, am întîlnit în 4 cazuri (7,3%). În 2 cazuri, pericardita a apărut în cadrul unei septicemii *post abortum* cu stafilococ, într-un alt caz, infecția streptococică a fost consecutivă unei plăgi prin înțeparea regiunii precordiale, iar în al patrulea, s-a organizat, ca urmare a unei infecții cu pneumococ.

Acest tip de pericardită este relativ rar. Corone şi colab. găsesc 3 cazuri pe cele 488 de pericardite constrictive adunate din literatura medicală, iar Froment şi colab., în 1955, relatează 5 cazuri de pericardite septice cu evoluție constrictivă.

Pericarditele septice evoluează, unele spre forma constrictivă, ridicînd problema pericardectomiei, iar altele spre forma exsudativă cronică cu tamponare cardiacă şi tulburări de hemodinamică, necesitînd drenajul chirurgical al pericardului în caz de eşec al tratamentului medical. Evoluția spre constricție se face mai rapid decît în formele tuberculoase, uneori în cîteva săptămîni, iar în cele 4 cazuri ale noastre, în intervalul de 3—6 luni. De aceea, pericardectomia în aceste cazuri va fi practicată precoce, cînd poate fi executată fără dificultăți tehnice deosebite, temporizarea agravînd prognosticul prin apariția alterărilor miocardice.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Pericardita constrictivă posttraumatică*, am întîlnit-o într-un singur caz, ca urmare a unei plăgi prin înțepare, hemopericardul cronicizîndu-se și ducînd la organizare constrictivă.

Aceste forme de pericardită constrictivă sînt foarte rare (26 de cazuri publicate în literatura medicală pînă în anul 1956), frecvența lor tinzînd să crească în ultimul timp paralel cu aceea a traumatismelor toracice.

Hemopericardul compresiv acut (tamponada hemoragică a inimii) necesită intervenția de urgență prin puncții decompresive sau sutura plăgii miocardului. *Hemopericardul cronic recidivant* poate duce la organizarea unui hematom intrapericardic, cu îngroșarea pericardului și evoluție spre constricție. Evacuarea chirurgicală, sistematică și precoce a hematoamelor pericardice constituie adevăratul tratament profilactic al constricției pericardice. În pericarditele constrictive organizate, pericardectomia este relativ ușoară, la nivelul cicatricelor miocardice consecutive plăgii și care pot îngreuia tehnica decorticării, lăsîndu-se mici colerete de pericard.

4. *Pericardite constrictive cu etiologie nedeterminată* am avut în 7 cazuri și anume, în 4 era vorba de forme fibroase, iar în 3 cazuri de forme fibro-calcare. În toate aceste forme, examenul microscopic al fragmentelor operatorii de pericard, ca și examenul bacteriologic al revărsatelor pleurale, pericardice sau peritoneale au demonstrat prezența unui proces inflamator fără determinare etiologică. Totuși, rolul infecției tuberculoase nu poate fi exclus, fapt care ne-a determinat de-altfel să administrăm acestor bolnavi, în mod sistematic, tuberculostatice în perioada pre- și postperatorie.

★

Cazurile noastre de pericardită constrictivă au evoluat sub trei forme anatomo-clinice cu importanță chirurgicală:

— pahipericardita fibro-adezivă;
— pahipericardita fibro-calcară;
— pericardita exsudativă cronică cu pahiepicardită constrictivă.

Pahipericardita fibro-adezivă am întîlnit-o în 44 de cazuri. Etiologia a fost bacilară în 93% din cazuri, sindromul constrictiv instalîndu-se între 6 luni și 14 ani de la apariția primelor manifestări tuberculoase. La majoritatea bolnavilor, sindromul hidropigen și tulburările electrolitice erau foarte importante.

În 10 cazuri predomina sindromul de venă cavă inferioară, iar presiunea venoasă constant crescută la toți bolnavii depășea uneori 40 cm.

În 15 cazuri s-a constatat intraoperator o epicardită constrictivă asociată, aspect anatomo-patologic greu de apreciat preoperator.

La acești bolnavi, pericardectomia a trebuit completată în mod obligator cu epicardectomie, singura capabilă să realizeze eliberarea completă a inimii și să asigure succesul intervenției.

La 8 din acești 44 de bolnavi operați cu stare generală deosebit de gravă și important sindrom hidropigen, ameliorarea sau chiar amendarea fenomenelor constrictive s-a obținut numai după un al doilea timp de pericardectomie complementară dreaptă.

Pahipericardite fibrocalcare (*Panzerherz*) am întîlnit în 8 cazuri și au fost urmarea fie a unei pahipericardite adezive simple sau cu epicardită constrictivă (7 cazuri), fie a unei pericardite supurate (1 caz).

Scanned with OKEN Scanner

Particularitățile acestei forme sînt :

— posibilitatea evoluției mult timp neconstrictivă ;

— importanța degenerescenței miocardice ca urmare a constricției prelungite ;

— posibilitatea pătrunderii spiculelor calcare adînc în miocard ;

— dificultatea decorticării cu pericolul rupturilor intraoperatorii ale miocardului.

Din această cauză, prognosticul pericarditelor fibrocalcare este sever și impune revizuirea concepției chirurgicale, în sensul practicării intervenției mai precoce.

Pericardite exsudative cronice cu pahiepicardită constrictivă am avut în 3 cazuri. Aceste forme sînt foarte rare, au evoluție trenantă și în lipsa tamponadei cardiace pot trece mult timp neobservate. Etiologia lor rămîne obscură, eventualitatea unei tuberculoze atenuate nefiind încă confirmată. Se pare totuși că la procesul inflamator inițial se adaugă cu timpul o componentă transsudativă, care prelungește uneori indefinit refacerea lichidului.

Majoritatea acestor forme se vindecă prin tratament medical ; permanentizarea exsudatului duce însă la fenomene de tamponadă cardiacă, iar prin cointeresarea epicardului, la organizarea unei pahiepicardite cronice cu sindrom constrictiv. În aceste forme, tratamentul chirurgical devine obligatoriu și impune epicardo-pericardectomia.

Am intervenit în toate aceste cazuri practicînd pericardectomie largă la un bolnav, epicardo-pericardectomie la altul și pericardectomie parțială la al treilea.

*

Indiferent de forma sa anatomo-clinică, pericardita constrictivă constituie o *indicație operatorie*, tulburările de hemodinamică fiind pe primul plan al indicației, iar stabilizarea leziunilor pe al doilea plan.

Intervenția de elecție este pericardectomia sau epicardopericardectomia cît mai largă, singurele capabile să amelioreze dinamica circulatorie după eliberarea inimii.

În afară de unele dificultăți tehnice, o serie de factori agravanți măresc riscurile intervenției : supraîncărcarea micii circulații, staza sanguină periferică, tulburările de irigație miocardică, ale căror repercursiuni pe plan clinic și fiziopatologic sînt : reducerea ventilației pulmonare, dezechilibrul circulator și alterări funcționale în diverse organe și, în primul rînd, în domeniul hepato-renal. Intervenția operatorie, chiar prin simplul „efect al toracotomiei" reduce și mai mult cîmpul de hematoză, sensibilizînd astfel inima la diversele manevre operatorii și mărind riscul stopului cardiac. Se mai adaugă în plus pericolul rupturilor cardiace în cursul manevrelor mai dificile de decolare pericardică, deoarece miocardul este adeseori lipsit de tonicitate și atrofic. Același proces de atrofie și degenerescență miocardică mărește riscul instalării unei insuficiențe cardiace prin creșterea debitului cardiac după eliberarea inimii, risc mult mărit în caz de eliberare inegală, mai largă pe inima dreaptă și redusă pe cea stîngă.

Pregătirea preoperatorie atentă a bolnavilor va fi în măsură să reducă în bună parte aceste riscuri. Tratamentul medical comportă admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistrarea unei medicații specifice fiecărei forme de pericardită după etiologia sa — antibiotice, tuberculostatice, antireumatice, corticoterapie etc. — pînă la obținerea stabilizării leziunilor, cît și instituirea unei terapii corectoare, în funcție de bilanțul etiologic al bolnavului. Vor fi compensate tulburările hidro-electrolitice, hipoproteinemia, tulburările cardiace etc., prin repaus la pat, regim alimentar hipo- sau aclorurat și hiperproteic, perfuzii cu plasmă și aminoacizi, diuretice, evacuarea revărsatelor, toni-cardiace. În niciun caz nu se va neglija evacuarea completă a revărsatelor pleurale și peritoneale importante cu puțin timp înainte de intervenție.

Anestezia, cu inducție și intubație traheală rapidă, și fără a necesita efortul din partea bolnavului — pentru a nu mări presiunea venoasă și hipoxia — se va administra prin sisteme cu rezistență minimă în circuit și spațiu mort redus. Ea va fi netoxică, nedepresoare și cu oxigenare largă. Intraoperator se vor administra perfuzii de glucoză și novocaină, la nevoie procainamidă, și numai în cazuri excepționale — de hemoragie — perfuzii de sînge.

Intervenția operatorie va urmări să realizeze eliberarea cît mai largă a inimii prin manevre sigure și rapide, spre a obține de la început normalizarea dinamicii circulatorii. Mai ales în formele severe de pericardită constrictivă, în care chiar de la inducție se instalează o cianoză intensă, cu hipotensiune și tahicardie, numai *grăbirea decorticării* aduce restabilirea promptă a situației.

Indicăm *pericardectomia cît mai precoce*, în raport cu apariția semnelor clinice și a tulburărilor de hemodinamică, pentru a preveni apariția leziunilor degenerative miocardice, dar numai după ce am obținut stingerea proceselor inflamatoare printr-un tratament tuberculostatic. Intervenția practicată în prezența unor leziuni nestabilizate a fost totdeauna incompletă prin imposibilitatea de a decortica și rezeca epicardul inflamat și a fost urmată de refacerea constricției sau de diseminări la distanță, după cum și intervențiile prea mult timp temporizate au compromis rezultatele din cauza instalării de degenerescență miocardică și ciroză hepatică. Momentul optim al intervenției decurge din justa apreciere a acestor două etape clinice, și în general, este după 3—6 luni de tratament medical.

Tehnica pericardectomiei este dominată de principiul rezecției largi a pericardului, cu eliberarea completă a inimii. Practic, acest lucru rareori poate fi realizat și dealtfel nici nu este necesar pentru obținerea unor rezultate bune. În cazurile noastre, ori de cîte ori am reușit să eliberăm fața anterioară a ventriculilor și atriilor, fața diafragmatică, vîrful și marginile inimii cu sinusul venos și pe cît posibil cu orificiile cavelor și am incizat tunelul fibros din jurul vaselor mari, am obținut rezultate foarte bune.

Gradul de întindere a rezecției pericardice este în strînsă legătură cu *calea de acces* utilizată. Putem afirma că nu există încă o cale de abord ideală :

— calea anterioară extrapleurală stîngă, precum și diversele căi cu volet antero-lateral sînt astăzi abandonate, întrucît dau un acces insuficient și nu permit abordarea orificiilor cave. Am utilizat-o în primele noastre 11 pericardectomii cu rezultate foarte bune sau bune în 9 cazuri, dar în 3 cazuri numai după un al doilea timp complementar de pericardectomie

Scanned with OKEN Scanner

transpleurală dreaptă, şi două decese, unul prin diseminare tuberculoasă, iar altul operator (tabelul II);

— *calea transpleurală antero-laterală stîngă* dă un abord foarte bun la inima stîngă, iar limitat asupra ventriculului drept. Pentru extinderea decorticării către dreapta se poate completa printr-o *sternotomie orizontală parţială*. Ni s-a părut calea de elecţie în pericarditele fibro-calcare sau exsudative cronice, precum şi la bolnavii cu pericardite severe, la care intervenţiile laborioase sînt şocante.

Am utilizat la 41 de bolnavi această intervenţie, la 5 din ei fiind siliţi să asociem un al doilea timp de pericardectomie transpleurală dreaptă. Am obţinut rezultate foarte bune sau bune în 31 de cazuri, mediocre în 4 şi staţionare în 3 cazuri (tabelul II). Am înregistrat 3 decese — unul intraoperarator, unul prin empiem pleuropericardic postoperator, iar al treilea prin decompensare cardiacă în urma unei decorticări prea întinse pe inima dreaptă;

— *calea transpleurală dreaptă* este rareori folosită ca intervenţie autonomă sau iniţială. Am utilizat-o în 8 cazuri — deja amintite — ca intervenţie complementară pericardectomiei prin toracotomie stîngă.

Pericardectomii complete pot fi realizate numai prin toracotomie bilaterală cu sternotomie transversă şi prin sternotomie mediană verticală;

— *toracotomia bilaterală cu sternotomie transversă* (Johnson şi Kirby) deschide larg ambele pleure şi expune foarte bine întreg sacul pericardic. Deşi dă o lumină foarte bună este însă disproporţionată ca amploare tehnică la bolnavii cu pericardită constrictivă severă, cu ascită mare şi tulburări de hemodinamică importante, precum şi la bolnavii în vîrstă sau cu leziuni miocardice. Se recomandă, mai ales, în cazurile care necesită decorticarea totală a inimii, precum şi la copii şi tineri cu toracele suplu. Am utilizat-o în 3 cazuri cu două rezultate bune şi un deces în insuficienţă cardiorespiratorie (tabelul II);

Tabelul II

Rezultatele pericardectomiei în raport cu calea de abord utilizată

Calea de abord	Rezultate				Total
	Foarte bun şi bun	Mediocru	Staţionar	Deces+	
Extrapleurală stîngă*	9	—	—	2	11
Transpleurală stîngă**	31	4	3	3	41
Sternotomie transversă	2	—	—	1	3
Total	42(80,2 %)	4	3	6	55

* În 3 cazuri s-a asociat un al doilea timp de pericardectomie transpleurală dreaptă.

** În 5 cazuri s-a asociat un al doilea timp de pericardectomie transpleurală dreaptă.

\+ Un deces prin sincopă cardiacă la sfîrşitul operaţiei, un deces intraoperator prin perforare miocardică, 2 decese prin insuficienţă cardiorespiratorie în perioada postoperatorie, 2 decese prin empiem pleuro-pericardic.

Scanned with OKEN Scanner

— *sternotomia verticală totală* este rar folosită în prezent, mai frecvent fiind utilizată *sternotomia verticală parțială inferioară* (Welti și Holman). Această cale respectă teoretic pleurele, este mai puțin șocantă și dă un acces larg asupra întregii fețe anterioare a sacului pericardic, inclusiv regiunea atrio-cavă, dar este mai dificilă degajarea marginii stîngi și a vîrfului inimii.

Experiența proprie ne-a arătat că nu există încă o cale de acces care să întrunească toate condițiile. Rezultate foarte bune s-au obținut — proporțional egale — prin toate cele trei căi utilizate și aceasta ne îndreptățește să afirmăm că mai mult decît calea de acces utilizată, importanță mai mare are gradul de stabilizare a leziunilor în momentul intervenției. În niciun caz, indiferent de calea de acces utilizată, nu am reușit să facem pericardectomii sau epicardopericardectomii suficiente, atunci cînd procesul inflamator era încă nestabilizat și nu permitea găsirea unui bun plan de clivaj. O decorticare corectă trebuie făcută nu numai în suprafață, ci și în profunzime, ca să ridice pericardul, epicardul și întreg țesutul fibros pînă la apariția evidentă a fibrelor miocardice și a vaselor coronare, situație în care inima herniază în plagă, animată de contracții normale. Decorticarea va începe totdeauna pe ventriculul stîng, care este mai gros, iar eliberarea lui mărește eficacitatea sistolei cardiace și se va face cu multă precauție la nivelul atriilor, al ventriculului drept, sinusului venos și orificiilor cave, din cauza pericolului perforațiilor.

Accidentele intraoperatorii posibile sînt : tulburările de ritm cardiac mergînd pînă la sincopă — și care pot fi prevenite prin asigurarea unei bune oxigenări, infiltrarea novocainică a zonelor reflexogene, administrare de procainamidă — hemoragiile prin perforație miocardică, secționarea nervului frenic în pericardul fibros etc. O tehnică corectă și atentă va fi în măsură să prevină aceste riscuri.

În *perioada postoperatorie* se va acorda deosebită atenție susținerii funcției cardio-respiratorii prin oxigenoterapie, tonicardiace, evacuarea exsudatului postoperator din spațiul precardiac, ca și eliminării revărsatelor prin regim igieno-dietetic și medicație diuretică.

Cele mai favorabile rezultate le-am obținut în pericarditele fibroase sau fibro-calcare, în care procesul bacilar era complet stins, și mai puțin favorabile în cazurile operate în cursul unei poliserozite incomplet stabilizată, din cauza tendinței plastice a procesului evolutiv bacilar și în care administrarea prelungită a tuberculostaticelor are importanță de prim ordin.

REZUMAT

Experiența clinicii de chirurgie toracică de la Spitalul „Filaret" pe 63 de pericardectomii făcute la 55 de bolnavi în decurs de 13 ani (1949—1962) permite o serie de completări.

Etiologia pericarditei constrictive a fost predominant tuberculoasă, 79,3%; pericardita constrictivă septică, în 7,3%; pericardita constrictivă postreumatică un caz, 0,99%; pericardita cu etiologia nedeterminată, 12,5%

Cazurile au evoluat sub 3 forme anatomoclinice, cu importanță chirurgicală :

Pahipericardita fibro-adezivă	44 de cazuri
Pahipericardita fibro-calcară	8 cazuri
Pericardită exsudativă cronică cu pahipericardita constrictivă	3 cazuri.

Orice formă de pericardită cu sindrom constrictiv impune tratament chirurgical.

Intervenția de elecție a fost pericardectomia sau epicardopericardectomia cît mai largă.

Scanned with OKEN Scanner

Preoperator s a instituit tratament medical în raport cu etiologia pericarditei ; antibiotice, tuberculostatice, antireumatice, corticoterapie, pînă la stabilizarea leziunilor, şi s-au cercetat tulburările hidroelectrolitice, hipoproteinemia, tulburările cardiace.

Cu privire la momentul intervenţiei, autorii indică pericardectomia cît mai precoce, după stingerea procesului inflamator prin tratament tuberculostatic şi înainte ca degenerescenţa miocardică şi ciroza să se constituie. Momentul optim al intervenţiei este în general după 3—6 luni de tratament medical.

În ce priveşte calea de acces, autorii au obţinut rezultate egal de bune în oricare din cele 3 căi utilizate (calea interpleurală stîngă, în prezent abandonată, 9 cazuri ; calea transpleurală stîngă, 41 de cazuri ; calea transpleurală dreaptă 8 cazuri ; ca intervenţie complementară şi toracotomie hilară cu sternotomie transversă, 3 cazuri). Rezultatele globale au fost : foarte bune în 80,2 %, mediocre în 4 cazuri, staţionare în 3 cazuri şi 6 decese. Mai important decît calea de acces este stabilizarea leziunilor, ceea ce permite un bun plan de clivaj, pe lîngă faptul că leziunile incomplet stabilizate prezintă riscul diminuării la distanţă şi de refacere a procesului constrictiv.

РЕЗЮМЕ

Опыт клиники грудной хирургии в больнице Филарет связанный с 63 перикардэктомиями проведенными на 55 больных в течение 13 лет (1949—1963 гг.), позволяет сделать следующие дополнения.

Этиология конст, иктивного перикардита оказалась преобладающе туберкулёзной (в 73,3 %), септический конст иктивный перикардит в 7,3 % случаях, постревматический конст, иктивный перикардит — 1 случай, то есть 0,99 %, перикардит с неопределенной этиологией — 12,5 %.

Случаи протекали в виде 3 анатомо-клинических форм, имеющих хирургическое значение:

Фибро-адезивный пахиперикардит . . . . . .44 случая
Фибро-известковый ,, ,, 8 ,,
Хронический экссудативный перикардит
с констриктивным пахиперикардитом . . . 3 ,,

Любая форма перикардита с констриктивным синдромом обусловливает необходимость применени хирургического лечения.

Элективным вмешательством оказались перикардэктомия или как можно более широкая эпикардоперикардэктомия.

До операции было назначено медикаментозное лечение в зависимости от этиологии перикардита: антибиотики, туберкулостатические, противоревматические средства, кортикотерапия — до стабилизации поражений — и были исследованы гидроэлектролитические расстройства, гипопротеинемия, расстройства сердца.

Что касается момента вмешательства, авторы указывают на возможно раннюю перикардэктомию — после прекращения воспалительного процесса посредством туберкулостатического лечения и до возникновени вырождения миокарда и цирроза. В основном оптимальным моментом вмешательства считается период по истечении 3—6-месячного медикаментозного лечения.

В отношении путей доступа авторы получили в одинаковой мере удовлетворительные результаты при любом из 3 примененных путей (левый межплевральный путь, в настоящее время уже не применяемый, в 9 случаях — левый трансплевральный путь, в 41 случае — правый трансплевральный путь, у 8 больных с дополнительным вмешательством и гилярной торакотомией с поперечной стернотомией в 3 случаях). Полученные результаты: отличные в 80,2 % случаев, посредственные в 4 случаях, без измений в 3 случаях и 6 летальных исходов. Более важным, чем путь доступа является стабилизация поражений, благодаря которой достигается удовлетворительная плоскость скольжения — помимо того, что не полностью стабилизированные поражения угражают со вермене сократиться, что может повести к восстановлению констриктивного процесса.

ABSTRACT

A series of complementary data are supplied by the experience of the Clinic of thoracic surgery, „Filaret" Hospital, in 63 cases of pericardiectomy (55 patients) performed in the course of 13 years (1949—1962).

The etiology of constrictive pericarditis was predominantly tuberculous (in 79.3 % of the cases), then septic in 7.3 % of the cases, post-traumatic in 1 case (0.99 %) and of undetermined etiology in 12,5 % of the cases.

The affection developed under 3 anatomo-clinical forms of surgical importance :

Fibro-adhesive pachypericarditis	44 cases
Fibro-calcarous pachypericarditis	8 cases
Chronic exudative pericarditis with constrictive pachypericarditis	3 cases

Any form of pericarditis with a constrictive syndrome imposes the surgical treatment.

The elective intervention was pericardiectomy or broad epicardopericardiectomy.

A medical treatment, bearing in mind the etiology of the affection, was applied preoperatively : antibiotics, tuberculostatics, antirheumatics, corticotherapy—up to stabilization of the lesions ; hydroelectrolytic disturbances, hypoproteinemia, cardiac disorders were likewise investigated.

The authors consider that the intervention should be done as early as possible — after exinction of the inflammatory process by tuberculostatic treatment and before myocardial degenerescence and cirrhosis set in. The best moment for the intervention is in general after 3 to 6 months of medical treatment.

With regard to the route of approach, the authors obtained equal results with all three routes used (left interpleural, abandoned at present, 9 cases ; left transpleural, 4 cases ; right transpleural, 8 cases, as a complementary intervention, and hilar thoracotomy with transverse sternotomy in 3 cases). The results were very good in 80.2 % of the cases, mediocre in 4 cases, stationary, 3 cases, and 6 deaths. More important than the route of approach is the stabilization of the lesions, which allows for a good cleavage plan ; apart from the fact that incompletely stabilized lesions present the hazard of renewed formation of the constrictive process.

RÉSUMÉ

L'expérience de la Clinique de chirurgie thoracique de l'hopital „Filaret", incluant 63 pericardectomies effectuées sur 55 malades au cours de 13 ans (1949—1962), permet de compléter les connaissances existantes dans ce domaine.

L'étiologie de la péricardite constrictive a été avec predominance tuberculeuse (79,3 % des cas) ; les autres formes rencontrées ont été : péricardite constrictive septique dans 7,3 %, péricardite constrictive post-rhumatique dans 0,99 % (1 cas), péricardite à étiologie non-déterminée dans 12,5 % des cas.

Les cas ont évolué sous 3 formes anatomo-cliniques importantes du point de vue chirurgical :

Pachypéricardite fibro-adhésive	44 cas
„ fibro-calcaire	8 cas
Pericardite exsudative chronique avec pahypéricardite constrictive	3 cas

Toute forme de péricardite avec syndrome constrictif impose le traitement chirurgical.

L'intervention d'élection a été la péricardectomie ou l'épicardo-péricardectomie aussi large que possible.

Avant l'opération a été appliqué un traitement médical en fonction de l'étiologie de la péricardite : antibiotiques, tuberculostatiques, produits antirhumatiques, corticotherapie--jusqu'à la stabilisation des lésions ; on a étudié les troubles hydro-électrolytiques, la lipoproteinémie, les troubles cardiaques.

En ce qui concerne le moment de l'intervention, les auteurs préconisent la péricardectomie aussi précoce que possible, après la suppression du processus inflamatoire au moyen d'un traitement par tuberculostatiques et avant que la dégénérescence myocardique et la cirrhose se soient constituées. Le moment optimum de l'intervention est en général au bout de 3—6 mois de traitement medical.

En ce qui concerne la voie d'accès, les auteurs ont obtenu des resultats également favorables par chacune des trois voies utilisées (la voie interpleurale gauche, actuellement abandonnee, dans 9 cas, la voie transpleurale gauche dans 41 cas, la voie transpleurale droite chez 8 malades ; comme intervention complémentaire à été pratiquée aussi la thoracotomie hilaire avec sternotomie transverse dans 3 cas). Les résultats globaux ont été : très bons dans une proportion de 80,2 %, médiocres dans 4 cas, stationnaires dans 3 cas et 6 décès. Plus importante que la voie d'accès est la stabilisation des lésions, qui permet un bon plan de clivage — outre le fait que les lésions incomplètement stabilisées présentent le risque de la diminution à distance et de la récidive du processus constrictif.

Scanned with OKEN Scanner

STUDIUL PROPRIETĂȚILOR BIOLOGICE ACTUALE ALE TULPINILOR DE *CORYNEBACTERIUM DIPHTERIAE* ÎN DINAMICA PROCESULUI EPIDEMIC AL DIFTERIEI ÎN R.P.R.

Acad. *M. CIUCĂ, GH. CALALB, ALICE SARAGEA, PAULA MAXIMESCU, EUGENIA MEITERT* *

Tulburările cardio-vasculare apar foarte frecvent în cursul difteriei și sînt datorite toxinei difterice, care atacă țesutul miocardic, centrii vasomotori, sistemul nervos extra- și intracardiac, sistemul vegetativ, glanda suprarenală, toate acestea contribuind la apariția miocarditelor acute și tulburărilor circulatorii. Unele tulburări și aspecte clinice cardiologice pot evolua în formele de difterie nedepistate și netratate la vreme sau chiar necunoscute de medic, după cum s-a constatat în Europa centrală, după primul război mondial și cîțiva ani mai tîrziu în țara noastră. Se știe de asemenea că în cazurile de „difterie malignă", o întîrziere de ore în aplicarea seroterapiei specifice este fatală. Iată de ce am socotit util să punem la îndemîna medicilor cardiologi cîteva date care rezultă din cercetările noastre cu privire, la proprietățile biologice ale tulpinilor de *Corynebacterium diphteriae*, izolate în țară în decursul ultimilor ani.

Analiza științifică a etio-patogeniei și evoluției unui proces epidemic oferă o bază concretă măsurilor antiepidemice și reprezintă totodată și cheia rezolvării și lichidării acestuia.

Cunoscut fiind că verigile principale ale procesului epidemic difteric sînt starea de reactivitate imunologică a populației, pe de o parte, și sursa de infecție reprezentată de bolnav sau purtătorul de germeni, pe de altă parte, cercetările colectivului nostru au fost orientate încă în urmă cu cîțiva ani în aceste două direcții.

În condițiile actuale, cînd Serviciul difteriei din Institutul „Dr. I. Cantacuzino" a creat și asigură continuu baza materială a unei profilaxii specifice, prin produse de o înaltă valoare imunogenă (PTAP, bivacci-

* Institutul „Dr. I. Cantacuzino", București.

nul diftero-tetanic și trivaccinul diftero-tetanic-pertussis) dintre problemele care necesită încă cercetări era aceea a cunoașterii sursei de infecție și respectiv a cunoașterii în amănunțime a proprietăților biologice ale germenului.

Înțelegerea dinamicii procesului epidemic în funcție de interrelațiile strînse dintre caracteristicile biologice ale germenului și nivelul imunologic al populației credem că va aduce o soluție în urmărirea și rezolvarea în perspectivă în următorii cîțiva ani a problemei acestei toxiinfecții, care se află actualmente în centrul politicii sanitare antiepidemice a țării noastre.

Din studiul a circa 5 000 de tulpini de corinebacterii, începînd cu anul 1956 și pînă în prezent, izolate de la bolnavi și purtători, din diferite focare epidemice și colectivități neepidemice, precum și din cercetarea condițiilor lor de apariție, s-a ajuns la o serie de concluzii teoretice și practice, pe care le-am putea sintetiza astfel:

— s-a pus la dispoziția terenului o schemă rațională pentru diagnosticul bacteriologic al difteriei (24);

— s-a stabilit o serie de concluzii asupra caracteristicilor biologice ale tipurilor și variantelor locale de *C. diphtheriae*, răspîndite în țara noastră;

— s-au făcut interpretări asupra raporturilor fago-bacteriene la specia *Corynebacterium diphteriae*, cu privire la dinamica genezei și evoluției epidemiologiei difteriei (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13);

— s-a realizat o schemă provizorie de lizotipie în cadrul speciei *Corynebacterium diphtheriae* (25);

— s-au apreciat caracterele de sensibilitate față de antibiotice, a *Corynebacterium diphtheriae* din țară, în momentul actual;

— s-a constatat apariția, în diferite condiții epidemiologice, a unor variante „atipice" de corynebacterii (26), neîncadrate pînă în prezent în sistematica bacteriană.

În prezenta notă ne vom referi la studiul caracteristicilor morfologice, biochimice, precum și al raporturilor fago-bacteriene, care ne-au permis și ne vor ajuta în viitor la urmărirea evoluției biotipurilor de *C. diphtheriae* în R.P.R. în funcție de diferite momente epidemice.

Material și metode

Materialul a fost reprezentat de circa 5 000 de tulpini de corinebacterii, trimise Institutului „Dr. I. Cantacuzino", spre identificare, de către laboratoarele sanepidurilor din țară.

Identificarea s-a făcut conform schemei de diagnostic recomandată de Secția difterie a Institutului „Dr. I. Cantacuzino" (24). Schema ține seama de necesitățile nutritive complexe ale speciei tip: *Corynebacterium diphtheriae*, de dificultățile de diferențiere față de celelalte Corinebacterii nepatogene, de antibioza imprimată de microflora asociată, precum și de posibilitatea apariției de forme de variație în cadrul speciei *Corynebacterium diphtheriae*.

În cadrul acestei scheme, pentru izolarea germenului de la bolnav și purtător se recomandă, pe lîngă folosirea întregului arsenal de medii solide: de electie — Loeffler și geloză sînge, selective — Gundel-Tietz,

Scanned with OKEN Scanner

diferențiale — Clauberg și un procedeu de îmbogățire pe mediul lichid OCST (5) care, deși întîrzie cu cîteva ore obținerea rezultatului, mărește procentul de pozitivitate cu 13—34%.

Pentru testarea lizosensibilității s-a folosit metoda turnării în plăci cu agar-inimă-creier (Narbutowicz, 1959) (22) a unei culturi în bulion a tulpinii de testat, testarea făcîndu-se față de un set de 24 de fagi endogeni, proveniți din tulpini locale sau de referință, activi față de tulpini *gravis*, *mitis* și *intermedius*.

Pentru testarea lizogeniei s-a folosit tehnica cu citrat 0,007 M (Blix Gundersen 16).

Rezultate și discuția rezultatelor

În vederea cunoașterii biologiei germenului, cercetările noastre au fost orientate în două direcții și anume:

1. O primă categorie de cercetări experimentale întreprinse încă din anul 1956, în cadrul Centrului Bacteriofag-Referințe, de sub conducerea Acad. M. Ciucă și prof. Nestorescu, au urmărit să lămurească rolul bacteriofagului ca agent inductor de variație în cadrul speciei *Corynebacterium diphteriae*.

Atît în condiții experimentale, cît și prin aplicarea metodelor ecologice de cercetare, în condițiile microflorei din organismul uman, s-a reușit reproducerea experimentală a fenomenului descris de Freeman (1951), de conversiune la toxigeneză a speciilor netoxigene prin lizogenizare cu bacteriofagul difteric.

De asemenea, alte cercetări au reușit să lămurească ipoteza pusă de Hewitt (1952), dacă numai bacteriofagul homolog poate da efectul mai sus citat sau și un bacteriofag heterolog.

Fenomenul de adaptare a fagului stafilococic de *C. diphtheriae* a fost urmărit în toată complexitatea lui; am obținut fenomene similare de lizogenizare și conversiune la toxigeneză a speciilor netoxigene de *C. diphtheriae*, atît în condiții experimentale *in vitro*, cît și *in vivo* în mediul tisular (10).

Aceste fapte pun într-o lumină deajuns de clară problema genezei unor focare de difterie, chiar atunci cînd nu se poate dovedi introducerea unui tip patogen de *C. diphteriae* din afară. Prezența atît de ubicvitară a stafilococilor patogeni în colectivități, precum și a unui fond de bază de purtători de bacili difterici netoxigeni, aduc în lumina cercetărilor de mai sus explicația materială a acestor fenomene epidemiologice.

O observație făcută recent într-o situație epidemiologică a demonstrat cum stafilococii izolați din leziuni cutanate, dintr-o colectivitate unde se găsiseră un mare număr de purtători de bacili difterici de tip *gravis* — într-o fază premergătoare izbucnirii unei epidemii — au reușit să lizogenizeze experimental o serie de tulpini netoxigene *mitis* și *intermedius* și să le transforme și *in vitro* în tipul *gravis* toxigen și lizogen întîlnit în colectivitatea respectivă.

2. O a doua categorie de lucrări a fost reprezentată de studiul de rutină a celor 5 000 de tulpini de *C. diphtheriae*, provenite din colectivități epidemice și neepidemice.

Scanned with OKEN Scanner

S-a stabilit la toate biotipul, caracterele de patogenitate, iar raporturile fago-bacteriene au fost determinate la aproximativ 2 500 de tulpini de *C. diphtheriae*.

Din studiile noastre au reieşit următoarele deducţii :

Din totalul tulpinilor studiate, tipul *gravis* este predominant într-o proporţie de 70,16% (trebuie să ţinem seama că totalul tulpinilor proveneau atît din focare, cît şi de la purtători găsiţi la sondagiile efectuate la întîmplare în colectivităţi de copii); tipul *mitis* este izolat într-o proporţie de 16,15%, iar tipul *intermedius* îl găsim în 13,69% din izolări.

Tipul *gravis* toxigen se întîlneşte totdeauna în focarele epidemice şi totdeauna generează cazuri de boală, pe cînd tipurile *mitis* şi *intermedius* netoxigene sînt totdeauna izolate de la purtătorii din colectivităţi neepidemice. Caracterul de toxigenitate este întîlnit în proporţia cea mai mare printre tulpinile de tip *gravis* (98,10% tulpini *gravis* sînt toxigene). Printre tulpinile *intermedius* numai 11,30% au caractere de toxigeneză, iar în cadrul tipului *mitis*, 12% tulpini sînt toxigene.

Lizogenia a fost pusă în evidenţă în cadrul tipului *gravis* la 30% dintre tulpini — în condiţiile noastre de lucru — şi anume lucrînd cu metoda directă. Probabil că lucrînd cu agenţi inductori fizici şi chimici, procentul de tulpini lizogene va putea fi găsit mult mai mare, avînd în vedere strictul paralelism între lizogenie şi caracterele de toxigeneză.

În cadrul tulpinilor de tip *intermedius*, 1,05% sînt lizogene, iar printre tulpinile de tip *mitis* 0,99% sînt lizogene.

Cu ajutorul a o serie de 24 de fagi endogeni eliberaţi de noi din tulpini locale de *Corynebacterium diphtheriae*, precum şi cu 2 fagi de referinţă (B. Freeman şi 25 Varşovia) am realizat o schemă provizorie de lizotipie care îşi verifică specificitatea şi demonstrează diversitatea lizotipurilor cu ocazia studiului fiecărui focar în parte.

Cu ajutorul schemei provizorii de lizotipie am putut clasifica pînă în prezent 9 lizotipuri în cadrul biotipului *gravis*, 2 lizotipuri *mitis* şi 1 lizotip *intermedius*.

Studiind condiţiile epidemiologice ale fiecărui focar în parte am putut trage concluzia că : — fiecare focar epidemic a fost generat în aceşti ultimi 5 ani de un tip unic epidemigen izolat atît de la cazurile de boală, cît şi de la contacţii direcţi sau indirecţi din focarele respective.

Acest unic tip epidemigen, răspîndit în întregul focar, este reprezentat de tulpini aparţinînd tipului *gravis* toxigen şi lizogen, în general foarte sensibil, faţă de o serie de fagi endogeni locali.

Tipul *gravis* toxigen este în general întîlnit în focare într-o proporţie de 99—99,5% dintre tulpinile izolate, restul de 0,5—1% reprezentînd tulpini *mitis* sau *intermedius* — totdeauna netoxigene — reprezentînd probabil fondul de bază al purtătorilor preexistenţi.

Din datele din literatură şi din cercetările noastre pe cîteva colectivităţi neepidemice a reieşit că totdeauna într-o colectivitate neepidemică se găseşte o proporţie de 2,5—3% purtători de bacili difterici, totdeauna de tip *mitis* sau *intermedius* netoxigeni.

Toate tulpinile de tip *gravis* izolate dintr-un focar epidemic au totdeauna caractere absolut similare de cultură (aspectul coloniilor), morfologice, microscopice şi biochimice.

Scanned with OKEN Scanner

În cadrul tipului *gravis* toxigen, universal răspîndit pe teritoriul țării noastre, s-au putut decela diferențe remarcabile între grupurile de tulpini aparținînd diferitelor focare sau diferitelor regiuni în ceea ce privește lizotipul. Înțelegem prin lizotip — reacțiile *pattern* de lizosensibilitate pe care le manifestă o tulpină sau un grup de tulpini, față de același grup de fagi din setul nostru provizoriu.

Pînă în prezent, specificitatea strictă a lizotipurilor în cadrul biotipului, precum și modul specific de reacție față de un grup de fagi (lizotipul) s-au verificat ca metode de aplicat în viitor cu bune rezultate în urmărirea filiației cazurilor.

Lizogenotipul — respectiv caracterele de activitate ale fagului endogen — eliberat din tulpina de cercetat începe a-și dovedi de asemenea valoarea lui ajutătoare în munca epidemiologului.

Avem în curs cercetarea unui focar — a cărui origine epidemiologică a putut fi stabilită numai pe baza lizogenotipului — pe care nu l-am mai întîlnit decît în urmă cu 5 ani — într-un oraș dintr-o regiune învecinată. Ancheta epidemiologică a stabilit într-adevăr legătura focarului respectiv cu acest oraș.

Deci, în cadrul tipului *gravis* toxigen — cu caracter epidemigen — în general stabilirea lizotipului și a lizogenotipului se întrezărește a fi de o deosebită valoare epidemiologică. Pe măsura obținerii de noi specimene de fagi și de noi tulpini lizosensibile, valoarea metodei va deveni din ce în ce mai mare.

S-a constatat o strictă specificitate între lizo- și biotipul tulpinii testate, astfel încît niciodată un fag activ față de tulpini *gravis* sau *mitis* nu va fi activ decît în cadrul tulpinilor din același biotip.

În cadrul biotipului *intermedius*, tip cu o poziție oscilantă intermediară în ceea ce privește și caracterele sale și care probabil provine din transformarea unuia sau a altuia din celelalte două biotipuri și fagul care este activ față de tulpina *intermedius* poate avea o slabă activitate și față de o tulpină *mitis* sau *gravis* netoxigenă, iar fagul eliberat dintr-o tulpină *intermedius* poate avea un spectru mai larg de activitate decît la celelalte două biotipuri.

S-a constatat de asemenea o capacitate și o viteză de invazie în focar deosebită a tipului epidemigen actual la nivelul unui focar.

Frecvența în proporție atît de mare a caracterului de lizogenie și lizosensibilitate în cadrul tipului *gravis*, care oferă bacilului difteric posibilități atît de largi de variație spre toxigeneză și virulență, explică aproape cu valoarea unui raport de la cauză la efect capacitatea agresivă și invazivă a biotipului respectiv.

Privind în ansamblu problema se constată că tipul *gravis* toxigen lizogen și lizosensibil este deci, în momentul de față, tipul epidemigen în țara noastră. Acest tip manifestă o deosebită virulență, agresivitate și viteză de invazivitate în focar. Modul de intervenție a epidemiologului în focar este impus de toate aceste caractere care domină în momentul de față pentru țara noastră biologia germenului.

Numeroase date din literatură privind răspîndirea biotipurilor în diferite situații epidemice, deși nici una nu se referă la un număr atît de mare de tulpini ca în lucrarea noastră, sînt confirmate de lucrarea noastră.

Scanned with OKEN Scanner

Anderson, Cooper, Hapold, Mc. Leod (1933) în Anglia, Kurokawa în Japonia (21), Salamandra în Italia (23), Hartman Dora la Berlin (17), Liu-Chan-Ching-Tsai în China, Hrusciova în U.R.S.S. (19), Biersteller (3), Dankas, Igabergyeva şi colab. în Taşkent (U.R.S.S.) (14), Sara Branham (4) semnalează prezenţa şi predominanţa în focarele epidemice a tipului de *Corynebacterium diphtheriae*, tip *gravis* toxigen.

În ceea ce priveşte caracterul tulpinilor întîlnite la purtători reiese că purtătorii de bacili difterici pot fi împărţiţi în două categorii :

— o categorie a *purtătorilor contacţi din focare*, care sînt infectaţi totdeauna cu acelaşi bacil difteric tip *gravis* toxigen şi lizogen, ca şi bolnavii şi care se găsesc în proporţie de 10—30% printre indivizii din populaţia respectivă ;

— o categorie a *purtătorilor din colectivităţi indemne de difterie*, depistaţi la sondaje întîmplătoare, care reprezintă o proporţie de 2—3% şi care sînt infectaţi de cele mai multe ori cu bacili difterici tip *mitis* sau *intermedius*, totdeauna netoxigeni şi neagresivi.

În legătură cu constatările de mai sus asupra caracteristicilor de tip şi patogenitate ale germenului în etapa actuală şi măsurile antiepidemice care se iau în focar trebuie să fie adaptate la aceste condiţii.

Am putut trage concluzia că în raport cu viteza atît de mare de răspîndire a germenului în focar (uneori 2—4 zile), depistarea trebuie făcută cît mai rapid, după apariţia primului caz de boală, cu efectuarea unui număr cît mai mare de recolte de exsudate nazale şi faringiene ; numărul de recolte va fi cu atît mai mare, cu cît intervenţia este mai tardivă. Toţi purtătorii contacţi vor trebui imediat sterilizaţi. Atitudinea faţă de purtătorii de germeni din colectivităţi indemne prezintă o mai mică urgenţă, dat fiind că tipul *mitis* sau *intermedius* netoxigen care îi infectează nu este atît de invaziv ca tipul *gravis* toxigen. Totuşi ei trebuie luaţi în consideraţie şi sterilizaţi, întrucît pot prezenta fondul de variaţie pentru inducţie spre toxigeneză în condiţiile ecologice naturale şi a prezenţei unui fag homo- sau heterolog.

★

Toate datele noastre experimentale asupra corelaţiilor ecologice între fagul homo- sau heterolog şi bacteria-gazdă, precum şi observaţiile în legătură cu mecanismele similare ecologice în macroorganismul uman bolnav, precum şi în fenomenul epidemic de masă, credem că aduc o modestă contribuţie la explicarea variatelor mecanisme clinice şi epidemiologice actuale ale difteriei.

Aceste fapte ne dau explicaţia apariţiei unor serii de focare, care au evoluat cu un număr de 2—3 pînă la 30 de cazuri în ultimii 5 ani în ţara noastră.

Lipsa unei imunităţi antidifterice de bază în special la grupele de vîrstă mai mare (8—12 ani) datorită hiatusurilor în vaccinare, care au survenit în trecut din diferite motive, a făcut ca incidenţa cazurilor de difterie, în ultimii ani să se deplaseze spre această grupă de vîrstă.

Credem că şi în condiţiile ţării noastre, asigurarea unui nivel imunologic al populaţiei infantile exprimat prin cel puţin 95% Schick-negativi va duce la o involuţie a tipului epidemigen în viitor, fapt de o deosebită importanţă în ceea ce priveşte aspectul pe care-l va lua epidemiologia

Scanned with OKEN Scanner

difteriei în perspectivă. Înlocuirea gradată într-o populație corect vaccinată a tipului *gravis* toxigen cu formele netoxigene, va fi probabil imaginea care se va instala și pentru țara noastră, unde în momentul actual, grație măsurilor active de imunizare obligatorii întreprinse în masă, morbiditatea prin difterie este în scădere marcată față de anii precedenți.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDERSON J. S., COOPER K. E., HAPPOLD F. C., MC LEOD J. W. — *J. Path. Bact.*, 1933, nr. 36, p. 169.
2. ANDERSON S. P., COWLES PH. — *J. Bact.*, 1958, nr. 76, p. 272.
3. BIERSTELLER K. — *Papua N. Guinea med. J.*, 1960, vol. 4, nr, 1, p. 34—40.
4. BRANHAM S. — *J. Immunol.*, 1959, vol. 82, nr, 3, p. 397.
5. CALALB G., SARAGEA A. și colab — *Arch. roum. Path. exp. Microbiol.* 1959, vol. 18, p. 257.
6. CALALB G., SARAGEA A., MAXIMESCU P. — *Arch roum. Path. exp. Microbiol.*, 1961, vol. 20, nr. 1, p. 95.
7. CIUCĂ M., SARAGEA A., ȚUPA S., IEREMIA T., CALALB G. — *Arch. roum. Path. exp. Microbiol.*, 1957, vol. 16, p. 153.
8. CIUCĂ M., SARAGEA A., MAXIMESCU P., MEITERT EUG., IEREMIA T. — *Arch. roum. Path. exp. Microbiol.*, 1958, vol. 17, p. 613.
9. CIUCĂ M., CALALB G., SARAGEA A., MAXIMESCU P., STĂNICA E., IEREMIA T., ȚUPA SANDA, MEITERT EUG ., STOIAN C. — *Arch. roum. Path. exp. Microbiol.*, 1960, vol. 19, p. 59.
10. CIUCĂ M., NESTORESCU N., POPOVICI M., ALEXENCO E., SARAGEA A., ELAN M., MEITERT EUG., BRUCKNER S.— *Arch. roum. Path. exp. Microbiol.* 1959, T. 18, 509
11. CIUCĂ M., SARAGEA A. și colab. — *Arch. roum. Path. exp. Microbiol.*, 1958, vol.17, p. 595.
12. CIUCĂ M., CALALB G., SARAGEA A., MAXIMESCU P. — *Arch. roum. Path. exp. Microbiol.*, 1960, nr. 19, p. 485.
13. CIUCĂ M., CALALB G., SARAGEA A., MAXIMESCU P., MEITERT E. — *Arch.roum. Path. exp. Microbiol.*, 1962, vol. 21, nr. 2 (sub tipar).
14. DANKAS, IGAMBERDYEVA, KATZNELSON — *Med. Ž. (Uzbek)*, 1959, nr. 2, p. 69.
15. FREEMAN V. I. — *J. Bact.*, 1951, nr. 61, p. 675.
16. GUNDERSEN W. B. — *Acta path. microbiol., scand.*, 1949, nr. 47, p. 65.
17. HARTMAN DORA — *Zbl. Bakt., I. Abt Orig.*, 1959, nr. 175, p. 228.
18. HEWITT L. F. — *J. gen. Microbiol.*, 1952, nr. 7, p. 362.
19. HRUSCIOVA V. A. — *Vop. Ohrany Materin. Det.* 1959, nr. 3, p. 13.
20. JAGUIATMUSKAIE — *Ž. Mikrobiol (Mosk.)*, 1959, nr. 29, p. 23 și nr. 30, p. 25.
21. KUROKAWA J. — *Rev. Immunol.*, 1959, vol. 23, p. 168—180.
22. NARBUTOWICZ B. — *Acta med. pol.*, 1955, nr. 4, p. 245.
23. SALAMANDRA R. — *G. Mal. Infett.*, 1960, vol. 7, p. 344.
24. SARAGEA A., MAXIMESCU P., IEREMIA T. — *Rev. Microbiol., Parazitol. Epidemiol.*, 1960, nr. 5, 455.
25. SARAGEA A., MAXIMESCU P., MEITERT EUG., MARION M., OLINESCU E., CALALB G. — *Arch. roum. Path. exp. Microbiol.*, 1962, vol. 21, nr. 2 (sub tipar).
26. SARAGEA A., MAXIMESCU P., MARION M., OLINESCU E. — *Arch. roum. Path. exp. Microbiol.*, 1962, vol. 21 (sub tipar).

REZUMAT

Pe un total de 5 000 de tulpini de corinebacterii, izolate din colectivități epidemice și neepidemice din diferite regiuni din R.P.R., se constată predominanța tipului *Corynebacterium diphteriae gravis* toxigen, lizogen și lizosensibil.

Totdeauna la nivelul unui focar se constată răspîndirea unui unic tip epidemigen — reprezentat de tipul *gravis* toxigen, lizogen și lizosensibil. Acest tip îl găsim atît la bolnavi, cît și la purătorii contacți din focar.

Tipul de *Corynebacterium diphteriae gravis* întrunește procentul cel mai mare de tulpini toxigene, lizogene și lizosensibile față de incidența acestor caractere în cadrul celorlalte tipuri.

Scanned with OKEN Scanner

Tipul epidemiologic actual prezintă caractere deosebite de toxigenitate şi este dotat cu o mare viteză de răspîndire în focar.

Se constată prezenţa a două categorii de purtători de germeni :

a) purtătorii din colectivităţi neepidemice, de la care se izolează de obicei tipul *mitis* sau *intermedius* netoxigen ;

b) purtătorii contacţi, din focarele epidemice de la care se izolează totdeauna tipul epidemigen al focarului respectiv.

РЕЗЮМЕ

На 5 000 штаммов коринебактерий, выделенных в эпидемических и неэпидемических коллективах в различных районах РНР констатируется преобладание главным образом токсигенного, лизогенного и лизочувствительного типа.

Всегда на уровне очага наблюдается распространение единного эпидемического типа, представленного токсикогенным, лизогенным и лизочувствительным типом. Этот тип мы обнаружили как у больных, так и у контактных переносчиков в очаге.

Тип охватывает более высокий процент токсигенных, лизогенных и лизочувствительных штаммов по отношению к частоте этих характеристик в рамках остальных типов.

Современный эпидемиологический тип отличается особой характеристикой токсигеничности и обладает значительной быстротой распространения в очаге.

Констатируется наличие двух категорий носителей микробов:

а) носители в неэпидемических коллективах, у которых обычно выделяют нетоксикогенный тип или;

б) контактные носители, в эпидемических очагах, у которых всегда выделяют эпидемигенный тип соответствующего очага.

ABSTRACT

Of a total 5 000 Corynebacterium strains isolated from epidemic and non-epidemic comunities in various regions of the country, predominance of the toxigenic, lysogenic, lysosensitive *Corynebacterium diphtheriae gravis* type was found.

Moreover, at the level of one focus, spread of a single epidemigenic type was found — represented by a lysosensitive, lysogenic, toxigenic gravis type. This type was isolated both from the patients and from contact carriers in the focus.

The *Corynebacterium diphtheriae gravis* type comprises the highest proportion of toxigenic, lysogenic and lysosensitive strains, as compared to the incidence of these characters among the other types.

The present epidemiologic type exhibits particular toxigenic characters and spreads within the focus extremely swiftly.

The presence of two categories of germ carriers was found :

a) carriers in non-epidemic communities, from which the non-toxigenic *intermedius* or *mitis* type was usually isolated, and

b) contact carriers, in the epidemic foci, from which the epidemigenic type of the respective foci was always isolated.

RÉSUMÉ

Sur un total de 5 000 souches de Corynebactéries, isolées à partir de collectivités épidémiques et non-épidémiques de différentes régions de la R. P. Roumaine, on constate la prédominance du type *Corynebacterium diphteriae gravis* toxigène, lysogène et lysosensible.

Au niveau d'un foyer on constate toujours la dissémination d'un type épidemigène unique, représenté par le type *gravis* toxigène, lysogène et lysosensible. Nous trouvons ce type aussi bien chez les malades, que chez les porteurs contacts du foyer.

Le type *Corynebacterium diphteriae gravis* réunit le pourcentage le plus élevé de souches toxygènes, lysogènes et lysosensibles, par rapport à l'incidence de ces caractères dans le cadre des autres types.

Le type épidémiologique actuel présente des caractères de toxigenité différents et se caractérise par une grande vitesse de dissémination en foyer.

On constate la présence de deux catégories de porteurs de germes :

a) porteurs provenant de collectivités non-épidémiques, à partir desquels on isole d'habitude le type *mitis* ou *intermedius* non-toxigène et

b) porteurs contacts des foyers épidémiques, à partir desquels on isole toujours le type épidémigène du foyer respectif.

Scanned with OKEN Scanner

IL SIGNIFICATO FUNZIONALE DEI RIFLESSI VASCOLARI BARICI AD EFFETTO LOCALE PER LA REGOLAZIONE DELLA EMODINAMICA DISTRETTUALE NEI CAMBIAMENTI POSTURALI **

LUIGI CONDORELLI *

Il passaggio dalla posizione clinostatica alla ortostatica determina, in un uomo di media statura, una elevazione della colonna di sangue gravitante sui territori vascolari delle estremità degli arti inferiori, equivalente a oltre 90 mm Hg. Se non intervenissero modificazioni riflesse del tono dei vasi si dovrebbe avere improvvisamente un grosso accumulo della massa circolante negli ampi territori vascolari degli arti inferiori sia per aumento del flusso arterioso sia per rallentamento della circolazione di ritorno.

Ciò che noi sappiamo circa le modificazioni di tono vascolare determinate dalla stimolazione riflessa dei pressorecettori aortici e carotidei, non può costituire l'unico meccanismo di compensazione alle cospicue modificazioni di pressione endovascolare indotte dai cambiamenti di posizione nei distretti vascolari più declivi, le quali per legge fisiche sono di senso opposto a quello del territorio cefalico. Ciò è stato avvertito da Hill (1895—1900) che invocò una costrizione splancnica, da Marck e Neumann (1931), da McWilliam (1933) che postulò un riflesso cardiovascolare per stimolazione di particolari terminazioni sensitive delle articolazioni delle ginocchia, da Edholm e Mc Dowal che nel 1936 osservarono in gatti anestetizzati, vagotomizzati e a seni denervati la persistenza di reazioni vascolari compensative agli effetti idrostatici posturali.

---

* Instituto di clinica medica generale e terapia medica dell'universita' di Roma Direttore: prof. Luigi Condorelli)

** Alle ricerche sinteticamente esposte in questa nota hanno partecipato oltre ai Collaboratori i cui nomi figurano nella bibliografia, i Dottori R. Auriti, U. Basile, G. Bellisario, P. P. Campa, L. Guerrizio ed E. Melaragno.

Scanned with OKEN Scanner

I. *Le modificazioni del tono venoso indotte dall'aumento della pressione endovascolare causata dalle variazioni posturali*

Tale problema è stato ampiamente studiato da me e dai miei collaboratori Francaviglia, Turchetti, Schirosa, ed esaurientemente riassunto nella mia monografia sulla Fisiopatologia della circolazione venosa (1945), sicchè non trovo opportuno riferirne in questa sede. Dai predetti studi risulta che l'aumento di pressione endovascolare in qualunque modo provocato nelle vene a struttura muscolare determina un aumento locale del tono venoso : sicchè il vaso non si dilata, ma anzi si riduce di calibro, la corrente in senso centripeto non rallenta, e il gradiente pressorio rimane efficiente. Soltanto al superamento del massimo tono potenziale (punto critico) le vene si dilatano, diminuisce il gradiente, e vi è rallentamento della corrente. Per quanto riguarda le variazioni ortostatiche di pressione endovascolare, l'aumento è sempre inferiore a quello teorico (calcolato sulla lunghezza della colonna di sangue gravitante dall'atrio destro al punto in cui è rilevata la pressione), perchè la colonna di sangue gravitante è frammentata dagli apparati valvolari in tanti segmenti autonomi.

La reazione tonica delle vene all'aumento della pressione endovascolare, squisitamente locale, è stata considerata come dovuta ad un riflesso axonico (Krogh e T. Lewis).

II. *Le modificazioni di tono delle arterie di grosso e medio calibro indotte dalle variazioni posturali di pressione endovascolare*

Che il carico idrostatico indotto nelle arterie degli arti inferiori per cambiamenti posturali sia capace di suscitare un aumento locale del tono arterioso, è di non difficile dimostrazione, sia pure indiretta. Il passaggio dal clinostatismo alla posizione assisa a gambe distese sul piano orizzontale, comporta in soggetti di statura normale un carico idrostatico di circa 30 mm Hg nelle arterie degli arti inferiori. In seguito a codesta modificazione posturale l'aumento della pressione arteriosa al terzo distale delle gambe è di molto inferioare ai 30 mm Hg teoricamente prevedibili (valore medio di 18,33 mm Hg). Ciò attesta che il carico idrostatico determina un rilevante incremento delle resistenze nell'albero arterioso degli arti inferiori a monte del terzo distale delle gambe, ovviamente per aumento del tono.

Il rapporto $\frac{\text{aumento di pressione reale}}{\text{aumento di pressione teorico}}$ risulta inferiore a 1 (valore medio 0,57) : di conserva l'indice di reazione tonica da me proposto $\left(100 - \frac{\text{aumento reale} \times 100}{\text{aumento teorico}}\right)$ è elevato (valore medio 43).

Nel passaggio dal clinostatismo alla posizione assisa su sedia nelle arterie del tratto distale delle gambe si determina un carico di circa 60 mm Hg (valore medio 62,42), doppio del precedente ; l'aumento reale di pressione rimane sempre inferiore a quello teoricamente previsto, ma il rapporto $\frac{\text{aumento di pressione reale}}{\text{aumento di pressione teorica}}$ è maggiore che con il carico di

Scanned with OKEN Scanner

30 mm Hg (valore medio di 0,72) e di conseguenza l'indice di reazione tonica più basso (valore medio di 28).

Aumentando ancora il carico con il passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo (valore medio di circa 90 mm Hg) si ha un ulteriore aumento

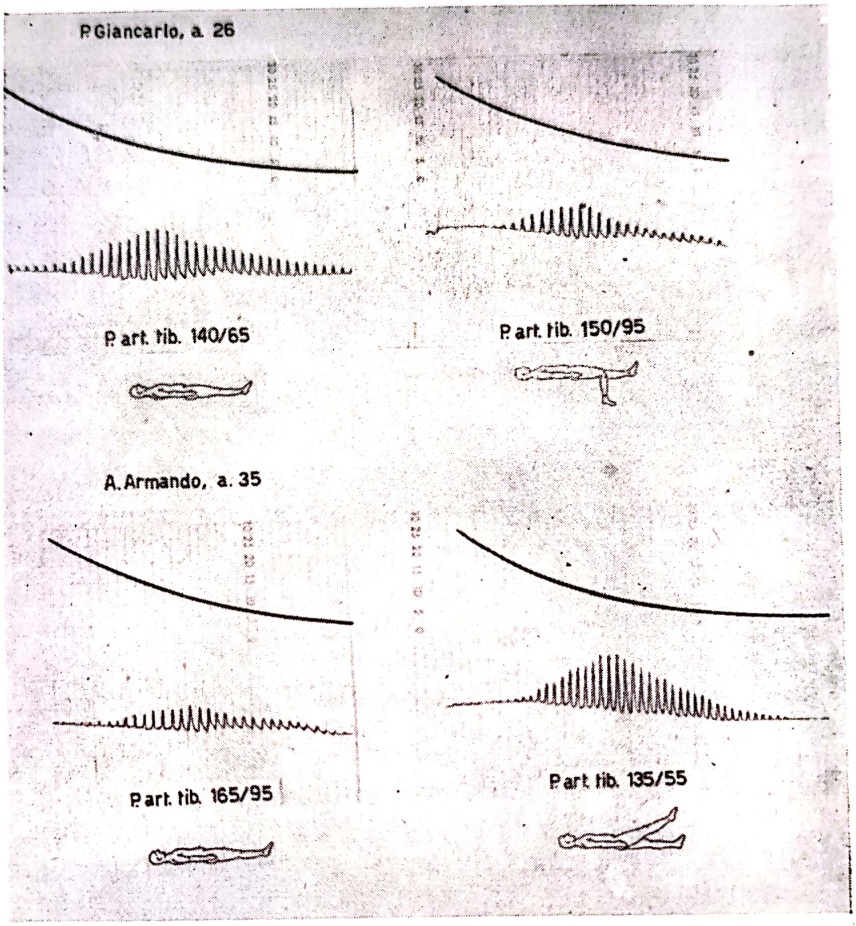


Fig. 1. — Spiegazione nel testo.

del rapporto $\frac{\text{aumento di pressione reale}}{\text{aumento di pressione teorico}}$ (valori medi 0,84), e quindi un indice di reazione tonica ancor più basso (valore medio di 16).

Mentre quasi tutti i soggetti normali con il carico di 30 o di 60 mm Hg presentano una netta reazione tonica, in una modesta percentuale (14%) di essi ad un carico di 90 mm Hg la reazione tonica risulta assente.

La reazione tonica al carico idrostatico delle arterie del tratto distale degli arti inferiori può essere direttamente valutata registrando le modificazioni dell'indice oscillometrico al terzo inferiore delle gambe. Il carico di 30 mm Hg provoca non frequentemente un aumento locale del tono rilevabile con la riduzione dell'indice oscillometrico (32%), con il carico di circa 60 mm Hg il numero dei soggetti normali che presenta

Scanned with OKEN Scanner

netta riduzione dell'indice oscilometrico sale al 41%, (*) con il carico di 90 mm Hg (passaggio dal clino- all'ortostatismo) la percentuale è ancora maggiore (70%).

Risulta pertanto chiaro che la soglia di sensibilità all'aumento della pressione endovasculare capace di determinare la reazione tonica nell'albero arterioso degli arti inferiori va elevandosi in senso centrifugo: similmente il carico di pressione necessario per determinare l'esaurimento della reazione tonica è maggiore nelle arterie più periferiche. Ciò parrebbe avere significato finalistico.

Che le variazioni di tono registrate nelle arterie degli arti inferiori nei predetti cambiamenti posturali non siano dovute ad una modificazione generale da stimolazione riflessa dei pressorecettori centrali è dimostrato dal fatto che in alcuni soggetti è sufficiente il carico ottenuto inclinando la sola gamba di 45° o 90°, giacendo il paziente sul piano orizzontale, per ottenere una riduzione dell'indice oscillometrico strettamente localizzata al terzo distale dell'arto inclinato (fig. 1). Negli stessi soggetti si registra un aumento dell'indice osillometrico al tratto distale dell'arto inferiore sollevato di 36°—45° dal piano orizzontale su cui giace il soggetto (fig. 1). Quest'ultima osservazione è suggestiva per sospettare l'esistenza di un ipotono arterioso da scarico idrostatico, accanto all'ipertono da carico.

Non abbiamo ancora potuto compiere un'analisi fisiologica del riflesso che determina l'ipertono arterioso locale da carico e l'ipotono da scarico idrostatico; molti elementi rendono suggestiva l'ipotesi trattarsi di un riflesso axonico.

III. *I riflessi posturali arteriolari*

L'apparato dei vasi di resistenza (arteriole, metarteriole, giunture arteriolo-capillari), se non intervenisse una propria autonoma reazione compensatrice, dovrebbe subire le massime conseguenze del carico di pressione da cambiamenti posturali, essendo il flusso proporzionale alla pressione endovascolare. Se tutto dovesse esser regolato esclusivamente dall'elasticità del sistema, l'aumento di pressione determinato dal passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo dovrebbe indurre un cospicuo aumento della portata arteriolare nei territori declivi.

1°) *Il riflesso posturale arteriolare nell'uomo.* — Il metodo reografico si presta ottimamente allo studio di codesti riflessi posturali, che nella mia Clinica è divenuto di corrente pratica semeiologica.

Giacendo il soggetto in posizione clinostatica il sollevamento di un arto superiore o inferiore di 30°—45° determina un cospicuo incremento della portata arteriolare; l'inclinazione in basso una altrettanto cospicua diminuzione (fig. 2.). La variazione di portata arteriolare è esclusivamente circoscritta all'arto sollevato o abbassato dal piano orizzontale.

Ordunque la portata arteriolare con i cambiamenti di posizione degli arti si modifica in senso opposto a quello che le leggi fisiche farebbero prevedere.

---

*) Nel 1952 gli AA. ungheresi Bugar-Meszaros e Okos osservarono che nel passaggio dalla posizione clinostatica alla ortostatica si determina nei soggetti normali una riduzione dell'indice oscillometrico al 3° inferiore delle gambe.

Scanned with OKEN Scanner

Evidentemente la diminuzione della pressione endovascolare per sollevamento degli arti induce per via riflessa una vasodilatazione arteriolare talmente cospicua da andare oltre la semplice compensazione dell' effetto negativo della ipotensione posturale sul flusso. Analogamente

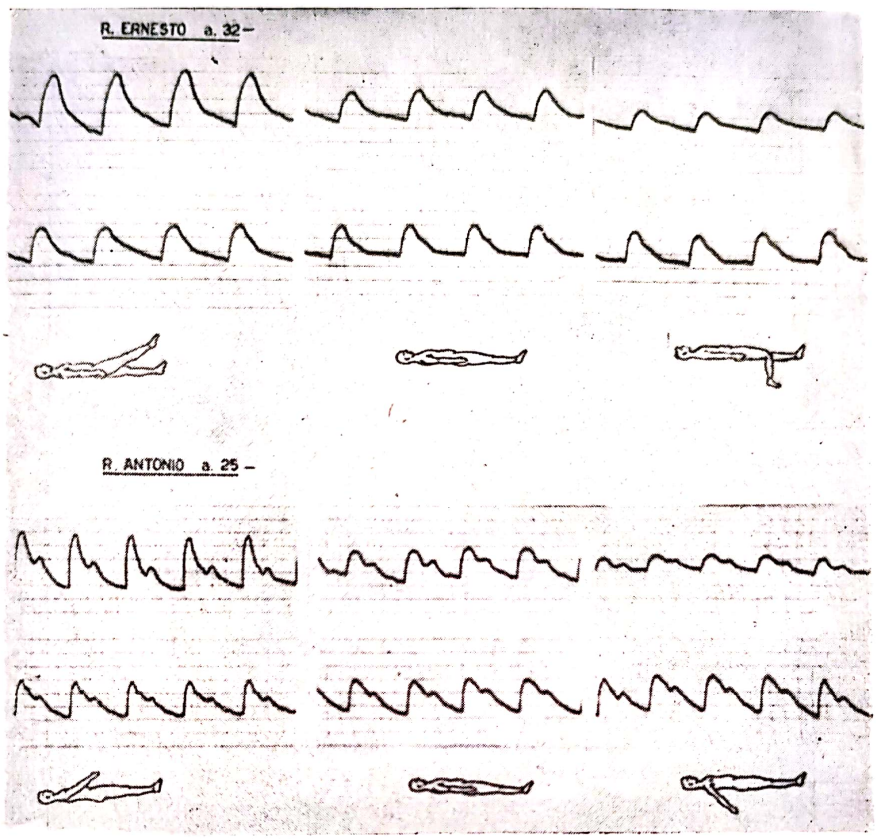


Fig. 2. — Aumento della portata arteriolare per sollevamento degli arti e diminuzione per inclinazione degli arti in soggetti normali.

durante l'abbassamento dell'arto si verifica per via riflessa una vasocostrizione distrettuale talmente valida, che la portata arteriolare viene a ridursi malgrado l'aumento della pressione endovascolare.

2°) *L'analisi sperimentale del riflesso arteriolare posturale.* L'analisi fisiologica sperimentale dei riflessi arteriolari alle variazioni brusche della pressione endovascolare ci è stata possibile attraverso lo studio della ,,pressione distrettuale". Intendo con questo termine la pressione registrata nel territorio periferico di un grosso tronco arterioso il cui capo centrale sia stato escluso dalla comunicazione diretta con l'aorta. In questa ,,distretto" artificiosamente realizzato, per es. legando il capo centrale della femorale e resgistrando la pressione nel moncone periferico, le vie di afflusso sono costituite dalle anastomosi tra collaterali dell'arteria femorale e quelle provenienti dalle iliache esterna, interna e comune, le vie di deflusso dal sistema arteriolo-capillare e dalle anastomosi artero -venose.

La pressione vigente nel ,,distretto" che ovviamente è proporzionale a quella aortica, può subire modificazioni esclusivamente locali, del

Scanned with OKEN Scanner

tutto indipendenti dal regime pressorio aortico, per variazioni del tono delle arteriole del sistema di afflusso a di efflusso.

Rimanendo constante il regime pressorio aortico, la pressione distrettuale può elevarsi per aumento dell'afflusso o diminuzione del de-

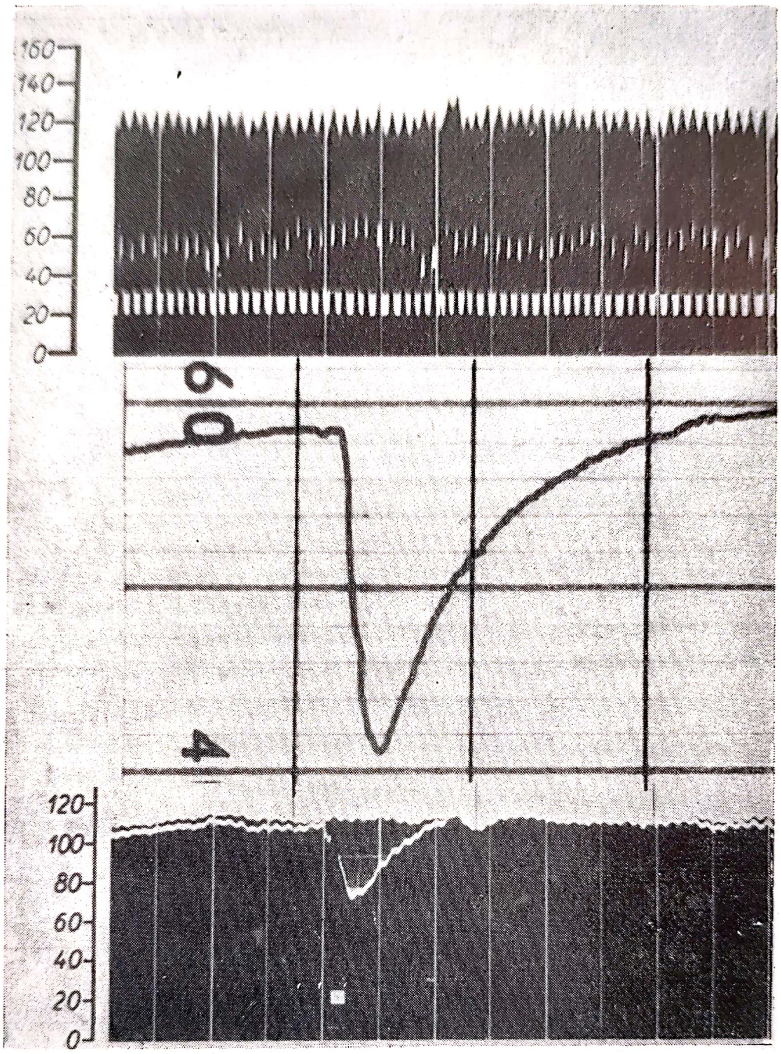


Fig. 3 — Grafixa superioare : pressione arteriosa femorale e pneumogramma.

Nel mezo: tracciato flussometriso della gamba destra. Grafica inferiore : pressione distrettuale registrato a manometri sovrapposti alla femorale destra e alla femorale sinistra.

Al segno: iniezione di 2 cc di soluzione fisiologica nelo femorale destra. Da notare che in corispondenza della delessione della pressione femorale destra si ha una sospicua riduzione del flusso nello stesso arto.

flusso o per ambedue le condizioni contemporaneamente operanti; può abbassarsi per diminuzione dell'afflusso o aumento del deflusso o per il contemporaneo verificarsi delle due evenienze.

Una diminuzione di pressione distrettuale con riduzione di ampiezza delle onde sfigmiche è chiaramente causata da costrizione dei vasi arteriosi di afflusso; una elevazione con ampliamento delle onde sfigmiche, da dilatazione delle stesse arteriole.

Scanned with OKEN Scanner

L'inclinazione in senso craniale o in senso caudale del tavolo di contenzione su cui giace l'animale da esperimento (cane) induce modificazioni della pressione distrettuale femorale in senso contrario a quello prevedibile secondo le leggi idrostatiche: diminuzione per inclinazione caudale, aumento per inclinazione craniale.

Diminuzione anzichè aumento della pressione distrettuale femorale si verifica se dopo aver tenuto l'arto posteriore sollevato di 90° per 5 minuti lo si riporta al piano orizzontale.

Analogo effetto si produce se si determina un piccolo colpo d'ariete nel distretto arterioso iniettando rapidamente nel moncone periferico della femorale 2 cc di sangue defibrinato o di soluzione fisiologica.

Cotali modificazioni riflesse della pressione arteriosa distrettuale evocate dal subitaneo aumento della pressione endovascolare o per atteggiamento posturale o per ,,colpo d'ariete'' sono dovute a costrizione delle arteriole di afflusso, come è documentato dalla diminuzione di ampiezza delle onde sfigmiche e meglio ancora dal tracciato flussometrico (fig. 3).

Le modificazioni di tono arteriolare sono squisitamente distrettuali, verificandosi esse esclusivamente nel distretto arterioso in cui si determinano le variazioni di pressione endovascolare: si tratta quindi di un riflesso barico ad effetto locale. Il riflesso è annullato dal blocco hyderginico, dalla novocaina, dai veleni dissociati secondo Anitchkov (bleu di metilene, 2—4 dinitrofenolo, azoturo di sodio), dal cianuro di potassio (inibente dei fermenti aminici intracellulari) iniettato endoarteria, si accentua durante infusione di adrenalina o nor-adrenalina, rimane immodificato durante curarizzazione e dopo denervazione dell'arto: fatto quest'ultimo che attesta il tipo axonico del riflesso.

Sembra che le arterie viscerali siano prive del riflesso barico ad effetto locale il quale non è stato evocato da S. Condorelli nelle arterie carotide interna, lienale, gastroduodenale e mesenteriche.

IV. *Importanza dei riflessi posturali nella patologia degli adattamenti emodinamici ai cambiamenti di decubito*

E'intuitivo che il complesso dei riflessi venosi, arterioso ed arteriolari suscitati dalle variazioni di pressione endovascolare con meccanismo axonico (dimostrato per i riflessi arteriolari, estremamente verosimile per quelli arteriosi e venosi), abbia una importanza fondamentale, incidendo, in modo indipendente dai pressorecettori aortici e carotodei che governano l'omeostasi pressoria, sui fenomeni emodinamici di adattamento alle improvvise modificazioni posturali, sopratutto per quanto riguarda la distribuzione distrettuale della massa di sangue circolante.

Alla validità di codesti riflessi si deve in buona parte se una cospica massa di sangue circolante nel brusco passaggio dalla posizione clinostatica alla ortostatica non si accumula improvvisamente nei distretti più declivi, ischemizzando il territorio cefalico.

Lo studio sistematico dei riflessi posturali di cui ci siamo sforzati di mettere a punto la metodologia semeiologica, non solo porterà contributi al chiarimento di alcune condizioni patologiche, ma contribuirà ad eliminare lacune difficilmente colmabili con la sperimentazione fisio-

Scanned with OKEN Scanner

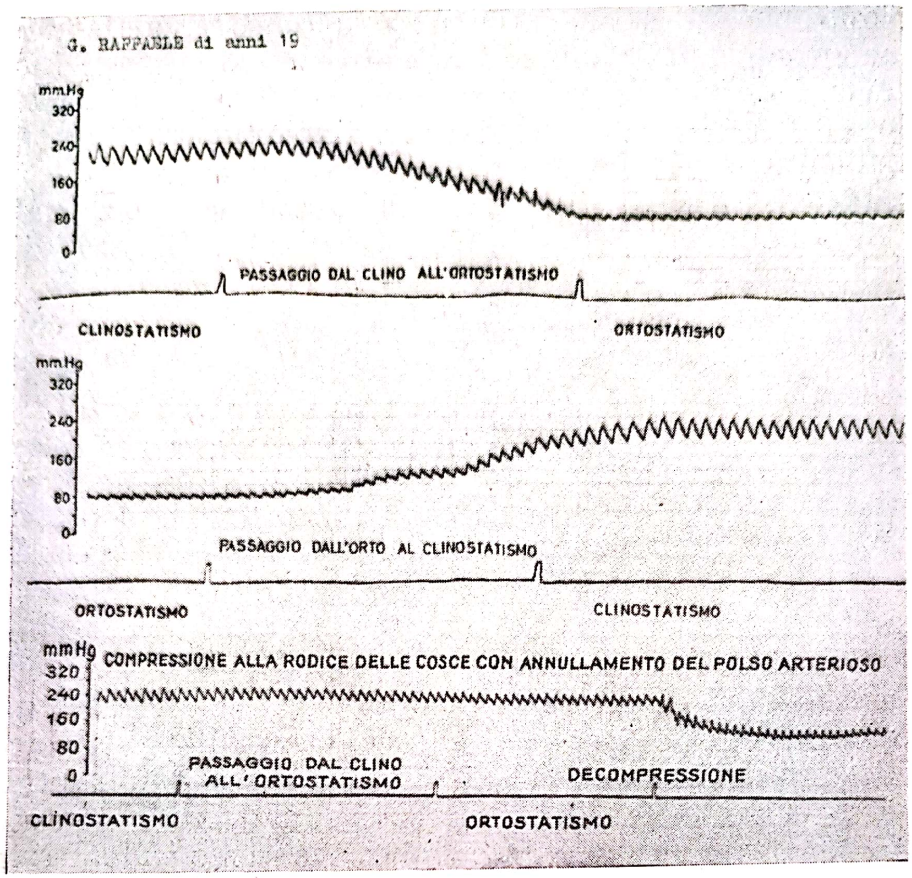


Fig. 4. — Spiegazione nel testo.

logica. La tirannia dello spazio concessomi mi impone di limitarmi a qualche esemplificazione.

Esiste in patologia umana una sindrome di grave ipotensione ortostatica per insufficienza dei riflessi tonici posturali, essendo perfettamente efficienti i pressorecettori aortici e caroditei.

Ciò si verifica nei casi di feocromocitoma con stato ipertensivo permanente.

In questi casi vi è l',,esaurimento'' dei riflessi tonici arteriosi e venosi : nel passaggio dalla posizione clinostatica alla ortostatica, la pressione massima all'omerale da valori superiori a 200 mm Hg crolla al disotto di 100 (fig. 4), e viceversa alle tibiali l'aumento reale della pressione equivale a quello teorico. Che la causa della improvvisa caduta della pressione che può portare al colasso sia dovuta alla improvvisa migrazione di cospicua massa di sangue circolante agli arti inferiori è documentato dal fatto che, se giacendo il soggetto orizzontalmente si applica alla radice delle coscie un manicotto a pressione superiore alla massima arteriosa, il passaggio all'ortostatismo non induce caduta di pressione alla omerale, evento che si determina drammaticamente appena si opera la decompressione dei manicotti (fig. 4). Viceversa l'inclinazione in senso craniale (Trendelenburg) determina ipotensione alle tibiali ed elevazione cospicua della pressione nel territorio brachiocefalico.

Scanned with OKEN Scanner

Che i seni carotidei siano normoreagenti è facilmente documentabile con le prove dirette di stimolazione e con la constatazione che l'ipotensione brachiocefalica da ortostatismo si accompagna ad intensissima tachicardia, che cede immediatamente col ritorno al clinostatismo; e viceversa l'ipertensione brachiocefalico verificantesi in posizione di Trendelenburg determina bradicardia, che scompare riportando il paziente in posizione orizzontale.

Il predetto comportamento è assolutamente tipico di tutti i casi di feocromocitoma con ipertensione stabile e in qualche caso di feocromocitoma con ipertensione parossistica, ma solo durante i parossismi.

L'ipotensione ortostatica dilegua subito dopo l'asportazione del feocromocitoma, e la reazione tonica delle arterie ai cambiamenti posturali ritorna normale.

V. *Le modificazioni dei riflessi posturali arteriosi ed arteriolari nella patologia arteriosa umana*

E'ovvio prevedere che laddove esiste una alterazione organica o funzionale più o meno estesa dell'apparato arteriosa degli arti si debbano riscontrare modificazioni rilevanti dei riflessi posturali. Di particolare interesse si è dimostrato lo studio dei riflessi posturali arteriolari.

Come è noto la sintomatologia della claudicatio, e tanto più quella delle algie da clinostatismo e le turbe trofiche, possono essere assenti

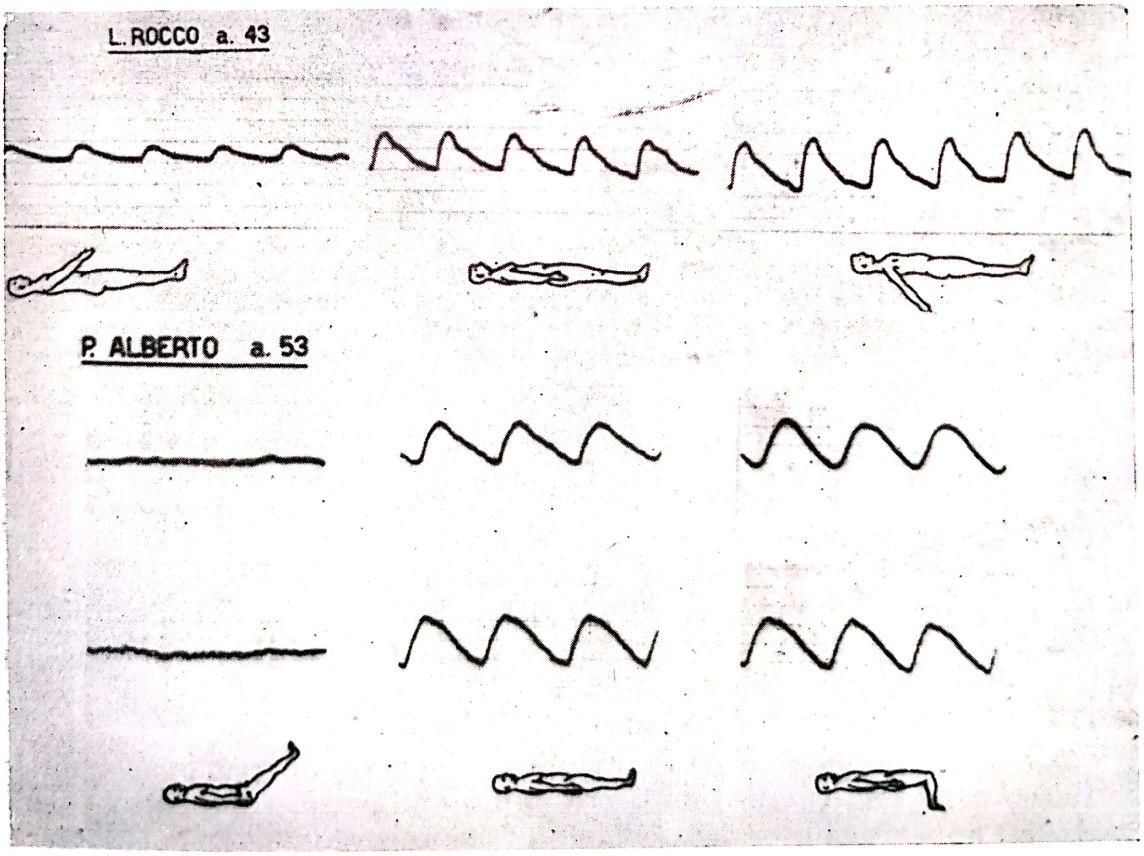


Fig. 5. — Inversione dell'effetto posturale sul flusso arteriolare in un caso di arteriopatia dell'arto superiore destro e in un caso di arteriopatia bilaterale degli arti inferiori.

Scanned with OKEN Scanner

anche in estese lesioni trombotiche delle arterie degli arti con cospicua riduzione dell'indice oscillometrico.

Le sofferenze subbiettive iniziano con quella chi io amo chiamare la fase „arteriolare" delle arteriopatie obliteranti, che può essere distinta in tre stadi :

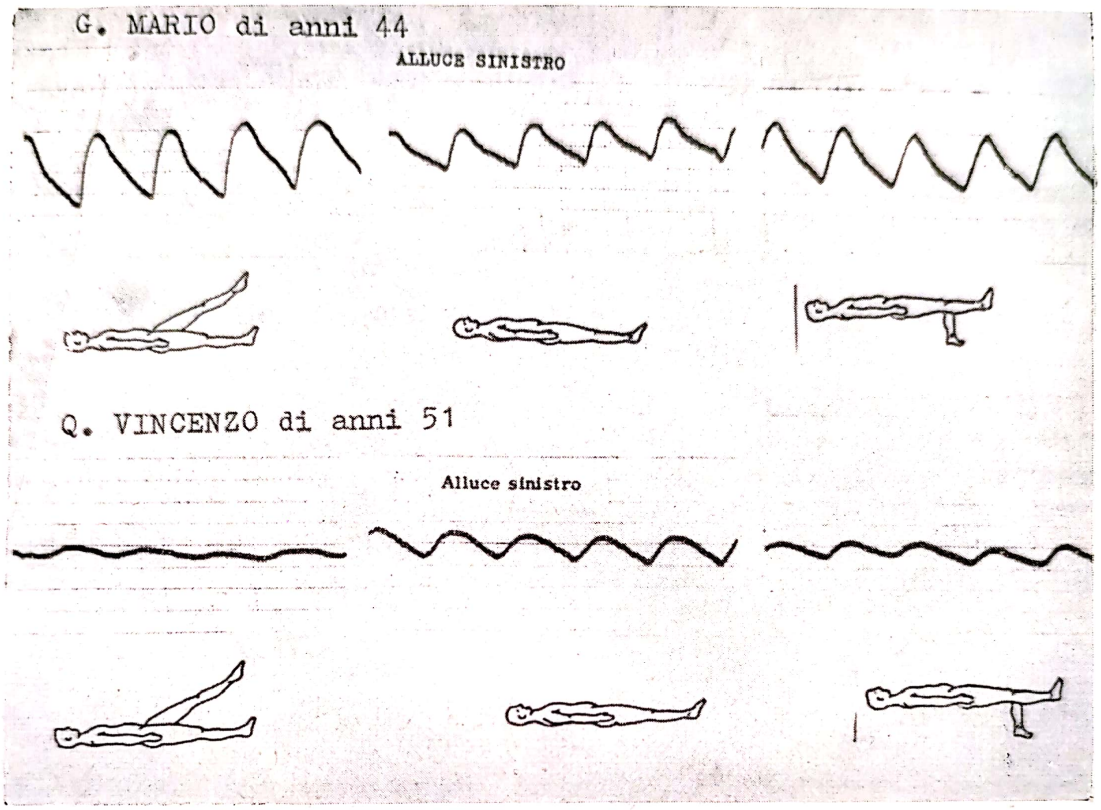


Fig. 6. — Nella grafica superiore soggetto con arteriopatia dell'arto inferiore sinistro in cui à conservato il riflesso vasodilatatore per elevazione dell'arto e abolito quello vascocostrittore per inclinazione dell'arto.
Nella grafica inferioare soggetto con arteriopatia dell'arto inferiore sinistro in cui à abolito il riflesso vasodilatatore per elevazione e conservato quello vasocostrittore per inclinazione dell'arto.

1°) claudicatio intermittens ;
2°) comparsa delle algie in clinostatismo :
3°) comparsa delle manifestazioni trofiche.

Nella fase arteriolare l'impegno dei vasi di resistenza viene documentato in modo obbiettivo dai due seguenti perturbamenti profondi :

1_1) riduzione della portata arteriolare durante il lavoro muscolare, in luogo del fisiologico incremento ;

2_1) alterazioni dei riflessi posturali (fig. 5).

Nella fase del claudicatio, ovviamente, il primo perturbamento esiste nel 100% dei casi : sempre nell'arto con claudicatio, frequentemente (in casi di arteriopatia bilaterale) nell'arto in cui ancora non vi è la claudicatio.

Nei casi con claudicatio i riflessi posturali sono alterati nel 95% dei casi.

Scanned with OKEN Scanner

Nelle arteriopatie senza claudicatio può essere messa in evidenza una turba del comportamento della portata arteriolare al lavoro muscolare in 1/3 dei casi, nei quali suole esservi contemporaneamente, pur in assenza di qualsiasi segno subiettivo, alterazione dei riflessi arteriolare posturali. Ma alterazione di codesti riflessi si rileva ancora nel 15% dei casi di arteriopatia senza claudicatio e con normale comportamento della portata arteriolare al lavoro muscolare.

Nel 2° e 3° stadio della fase arteriolare (comparsa dei dolori in clinostatismo, alterazioni trofiche) i riflessi posturali sono assenti nel 100% dei casi.

E'già vecchia nozione che codesti dolori ischemici si attenuano tenendo l'arto declive e si accentuano tenendolo sollevato; ciò dipende proprio dalla abolizione dei normali riflessi posturali : la portata arteriolare, all'opposto che in condizioni fisioligiche, aumenta inclinando l'arto di 45°, si riduce fino alla scomparsa sollevando l'arto.

Le ricerche sperimentali sugli animali non ci avevano permesso di stabilire se la vasodilatazione arteriolare da sollevamento e la costrizione per abbassamento dell'arto costituissero il duplice aspetto di un unico riflesso axonico, ovvero due riflessi distinti, il vasodilatatore e il vasocostrittore, rispettivamente evocati dalla diminuzione o dall'aumento della pressione endovascolare. La ricerca in patologia umana ha chiarito codesti quesiti giacchè non raramente si è potuto constatare la mancanza di uno solo dei due riflessi (fig. 6).

Infatti su 100 arteriopatici con anomalie dei riflessi posturali 55 presentano l'abolizione contemporanea del vasodilatatore e del vasocostrittore, 23 del solo vasocostrittore, 22 del solo vasodilatatore.

Sicché in poco meno della metà dei casi può essere assente la sola vasodilatazione per elevazione o la sola vasocostrizione per inclinazione dell' arto (fig. 6) : constatazione più che sufficiente per autorizzare l'affermazione trattasi di due riflessi distinti e indipendenti.

Oso sperare di avere offerto al gentile lettore con questa mia esposizione estremamente sintetica, un quadro panoramico dei nostri studi su uno degli aspetti più singolari della reflettività vascolare periferica, la cui importanza è rilevante per la corretta interpretazione di importanti situazioni patologiche del circolo periferico.

Questo dei riflessi posturali costituisce un capitolo di fisiopatologia ancora appena abbozzato, che a nostro modesto avviso merita di richiamare l'attenzione degli studiosi.

BIBLIOGRAFIE

ANTITCHOV S. V. — *Sechenov physiol., J. USSR* 37, 28, (1951); *Pharmacolog. Toxicol.* Moscow 18, 3, (1955).

BUGAR-MESZAROS K. u. OKOS G. — Untersuchung der statischen Tonusveränderungen der Arterien unter normalen Umständen und bei Gefässerkrankungen. *Acta med. Acad. Sci. hung.* IV, 1, (1953).

BUGAR-MESZAROS K. u. OKOS G. — Untersuchung der statischen Tonusveränderungen der Arterien bei Hypertonien, *Acta med., Acad. Sci. hung.* IV, 2, (1953).

CONDORELLI L. — Sui riflessi vascolari periferici. Atti del XX Congresso della Soc. It. di Cardiologia, Rimini, 1958.

CONDORELLI L. — Fisiopatologia, clinica e terapia delle arteriopatie obliteranti. Atti del 1° Conv. med. e soc. ONPI, Rome, 1958.

Scanned with OKEN Scanner

CONDORELLI L. — I recettori vascolari periferici ad effetto respiratorio. Atti dell' XI Congr. Naz. Soc. It. di Fisiologia, Salsomaggiore, *Boll. Soc. Ital. Biol. sper., 35,* 1973 (1959).
CONDORELLI L. — Fisiopatologia della circolazione venosa. Ed. APE, Catania 1947 e S.E. Universo, Roma, 1960.
CONDORELLI L. — Meditazioni e ricerche di un clinico sulla sensibilità vascolare periferica. Acta Tertii Europaei de Cordis Scientia Conventus, Roma, 1960.
CONDORELLI L. — Le réflexe barique à effet local des artères des membres. C.R. du IVème Congrès Intern. d'Angéiologie, Praha, 1961.
CONDORELLI L. — A propos des réflexes vasculaires posturaux à effet local. Atti dei IV Congresso Mondiale di Cardiologia, Mexico, 7—13 ottobre 1962.
CONDORELLI L. — Sulla sensibilità vascolare periferica. Archivos de enfermedades del coracon y vasos, Barcellona, 1962.
CONDORELLI L., STRANO A., FILOCAMO G., DAGIANTI A., CONDORELLI S., BARTOLO M. — Die für chemische Reize emfindlichen Rezeptoren der peripheren Muskelgefässe und deren Wirkung auf die Atmung. — *Arch. Kreislaufforschung, 33,* 72 (1960).
CONDORELLI L., STRANO A., FILOCAMO G., DAGIANTI A., CONDORELLI S. BARTOLO M., LIOY F. e VISALLI M. — Untersuchungen über die periphere Gefäss-Sensibilität. Ueber den soezifischen Sitz der peripheren, mit KCN reizbaren Gefässrezeptoren in den Muskelarteriolen. — *Arch. Kreislaufforschung, 35,* 265, (1961).
CONDORELLI L., STRANO A., FILACAMO G., DAGIANTI A., CONDORELLI S., BARTOLO M., CHIAVARO A. e PATANE' F. — Sitz und zuleitende Bahnen der peripheren Gefäss-Sensibilität.
CONDORELLI L., STRANO A., FILOCAMO G., DAGIANTI A. e BARTOLO M. — Baric peripheric Vascular Reflex with Locaî Effect, CARDIOLOIA, *39,* 259 (1961).
CONDORELLI S., FILOCAMO G., PATANE' F. e BARTOLO M. — I riflessi vascolari periferici. Sulla sensibilità della carotide interna oltre il seno, *Boll. Soc. ital. Biol. sper, 35,* 1975 (1959).
EDHOLM O. G. and McDOWAL R. J. S. — The effect of the aortic and cardiac depressors on the circulating response to posture. — *J. Phisiol.* (Lond)., 86, 8 (1936).
FRANCAVIGLIA A., TURCHETTIA A. e SCHIROSA G. — Il metodo delle contro-pressioni crescenti a valle nello studio dei meccanismi regolatori del circolo venoso. *Boll . Soc. Ital. Biol. sper.* 1943.
GLASKELL P. and BURTON A. G. — Local postural vasomotor reflexes arising from limb veins, *Circulat. Res.* 1, 27—39 (1953).
HILL L., — Mechanism of the circulation of the blood ; in Textbook of Physiology (edited by E. A. Schaefer, 1 900).
KROGH A. — The reaction to stimuli and the innervation of blood vessels in the skin and web of the frog. *J. Physiol.*, 55, 412)1921).
LEWIS T. — The blood vessels of the human skin and their responses. Shaw and Sons Ltd, London, 1927.
MARK K. E. und NEUMANN H. — Einfluss passiver Änderung der Körperlage auf Atmung und Pulsfrequenz beim Menschen,. *Z. ges. exp. Med.*, 80, 150—189 (1931).
McWILLIAM J. A. — Postural efffects on heart-rate and blood pressure. Quart, *J. exp.*
YAMADA S. and BURTON A. C. — Effect of reduced tissue pressure on blood flow of fingers ; veni-vasometer reflex, *J. appl. Physiol.*, 6, 501—505 (1954).

REZUMAT

Variațiile de presiune intravasculare determinate de schimbările poziției membrelor inițiază printr-un mecanism axonic reflexe venoase, arteriale și arteriolare. Acest mecanism a fost demonstrat pentru reflexele arteriolare și este foarte verosimil pentru cele arteriale și venoase. El permite adaptarea circulației la modificările posturale, reglînd distribuția teritorială a masei de sînge circulant. Influența acestui mecanism este independentă de aceea a receptorilor presori aortici și carotidieni.

Sindromul de hipotensiune arterială ortostatică gravă, observat în cazurile cu feocromocitom cu stare hipertensivă permanentă, este explicat numai prin insuficiența reflexelor tonice posturale, deoarece receptorii presori aortici și carotidieni sînt perfect eficienți. Extirparea feocromocitomului este urmată imediat de normalizarea reacției tonice arteriale la schimbările de poziție și deci de dispariția hipotensiunii ortostatice.

Arteriopatiile membrelor sînt însoțite de alterări importante ale reflexelor posturale arteriale și arteriolare. În cazurile cu claudicație, reflexele posturale sînt alterate în 95%.

Scanned with OKEN Scanner

din cazuri iar fluxul arteriolar scade în cursul activităţii musculare în cîteva sute din cazuri. În arteriopatiile fără claudicaţie, tulburările reflexelor arteriolare posturale cu tulburări ale comportamentului fluxului arteriolar în cursul activităţii musculare sînt observate la o treime din cazuri, iar alterări numai ale reflexelor posturale fără modificări ale comportamentului fluxului arteriolar la 15% din cazuri. În al doilea şi al treilea stadiu al fazei arteriolare, cu dureri în clinostatism şi tulburări trofice, reflexele posturale sînt absente în 100% din cazuri.

Studiul reacţiei reflexe a vaselor periferice permite o corectă interpretare a situaţiei patologice a circulaţiei periferice.

РЕЗЮМЕ

Внутрисосудистые изменения давления, обусловливаемые изменением положения конечностей, вызывают посредством аксонового механизма венозные, артериальные и артериолярные рефлексы. Этот механизм был доказан в отношении артериолярных рефлексов и является весьма вероятным для артериальных и венозных рефлексов. Благодаря ему кровообращение может приспосабливаться к постуральным изменениям, регулируя территориальное распределение массы циркулирующей крови. Влияние этого механизма не находится в зависимости от влияния аортальных и каротидных прессорных рецепторов.

Синдром тяжелой ортостатической артериальной гипертензии, наблюдаемый в случаях с феохромоцитомой с постоянным гипертензивным состоянием, объясняется только недостаточностью постуральных тонических рефлексов, так как аортальные и каротидные прессорные рецепторы действуют безотказно. По удалении феохромоцитомы тотчас же наступает нормализация артериальной тонической реакции на изменения положения и, следовательно, ортостатическая гипотензия исчезает.

Артериопатии конечностей сопровождаются существенными нарушениями артериальных и артериолярных постуральных рефлексов. В случаях с хромотой постуральные рефлексы нарушаются в 95% случаев, а артериолярный кровоток снижается во время мышечной деятельности в нескольких стах случаев. При артериопатиях без хромоты расстройства артериолярных постуральных рефлексов с нарушениями поведения артериолярного кровотока во время мышечной деятельности наблюдаются в 1/3 случаев, а нарушения только постуральных рефлексов без изменений поведения артериолярного кровотока — в 15% случаев. Во второй и третьей стадии артериолярной фазы, с болями при клиностатизме и трофическими расстройствами, постуральные рефлексы отсутствуют в 100% случаев.

Изучение рефлекторной реакции периферических сосудов дает возможность правильно интерпретировать патологическое положение периферического кровообращения.

ABSTRACT

Variations in intravascular pressure brought about by changes in the position of the limbs initiate, by an axonal mechanism, venous, arterial and arteriolar reflexes. This mechanism was demonstrated for arteriolar reflexes and appears to be very likely for arterial and arteriolar reflexes. This reflex permits adaptation of the circulation to postural changes, regulating territorial distribution of the circulating blood volume. The influence of this mechanism is independent of that of the aorta and carotid pressure-receptors.

The severe orthostatic arterial hypertensive syndrome observed in pheochromocytoma with a permanent hypertensive state is explained only by failure of the tonic postural reflexes, since the aorta and carotid pressure-receptors are perfect efficient. Extirpation of the tumor is immediately followed by normalization of the tonic arterial response to postural changes and therefore disappearence of orthostatic hypotension.

Arteriopathies of the limbs are accompanied by marked alterations of the arterial and arteriolar postural reflexes. In the presence of claudication, the postural reflexes are altered in 95% of the cases and the arteriolar flow decreased in the course of muscular activity in hundreds of the cases. In arteriopathy without claudication, postural arteriolar reflex disturbances with disorders in the behaviour of the arteriolar blood flow during muscular activity is observed in one third of the cases, and alteration of the postural reflexes alone, without changes in the behaviour of the arteriolar blood flow, in 15% of the cases. In the second and

Scanned with OKEN Scanner

third stage of the arteriolar phase, with pains when at rest and trophic disturbances, the postural reflexes are absent in 100 % of the cases.

The study of the reflex reaction of the peripheral vessels permits a correct interpretation of the pathologic situation of the peripheral blood circulation.

RÉSUMÉ

Les variations de pression intravasculaires déterminées par les modifications de la position des membres produisent, par un mécanisme axonique, des refléxes veineux, artériels et artériolaires. Ce mécanisme a été démontré pour les réflexes artériolaires et il est très vraisemblable pour les réflexes arteriels et veineux. Il permet l'adaptation de la circulation aux modifications posturales, réglant la distribution territoriale de la masse de sang circulant. L'influence de ce mécanisme est independante de celle des récepteurs presseurs aortiques et caretidiens.

Le syndrome d'hypertension artérielle orthostatique grave observé dans les cas de phéochromocytome avec un état hypertensif permanent s'explique seulement par l'insuffisance des réflexes toniques posturaux, car les récepteurs presseurs aortiques et carotidiens sont parfaitement efficients. L'extirpation du phéochromocytome est immédiatement suivie par le rétablissement de la réaction tonique artérielle normale aux modifications de position et donc par la disparition de l'hypotension orthostatique.

Les affections artérielles des membres sont accompagnées d'importantes altérations des réflexes posturaux arteriels et artériolaires. Dans les cas avec claudication, les réflexes posturaux sont altérés dans une proportion de 95 % et le flux arteriolaire diminue au cours de l'activité musculaire dans quelque centaines de cas. Dans les affections artérielles sans claudication, les troubles des réflexes artériolaires posturaux avec des dérèglements du comportement du flux artériolaire au cours de l'activité musculaire sont observés dans un tiers des cas, tandis que les altérations exclusivement des réflexes posturaux, sans modifications du comportement du flux artériolare, sont constatées dans 15 % des cas. Dans le second et le troisième stade de la phase artériolaire, avec des douleurs en clinostatisme et des troubles trophiques, les réflexes posturaux sont absents en 100 % des cas.

L'étude de la réaction réflexe des vaisseaux périphériques permet une interprétation correcte de l'état pathologique de la circulation périphérique.

Scanned with OKEN Scanner

MIOCARDITA INTERSTIȚIALĂ TIP FIEDLER LA SUGAR ȘI COPILUL MIC

Prof. *C. CONSTANTINESCU*, conf. *V. PETRESCU-COMAN*, dr. *VIORICA MAREȘ*, dr. *SONIA SANIELEVICI*, dr. *C. RUSNAC* *

În cadrul sindromului clinic de asistolie primitivă acută a sugarului și copilului mic, miocardita interstițială tip Fiedler ocupă un loc de seamă, ridicînd în ultimul timp importante probleme de diagnostic etiologic și atitudine terapeutică de urgență.

Individualizată întîi anatomic de Fiedler (1900) la adulți și ulterior de Förster la copii, ea a fost mult timp considerată ca o afecțiune extrem de rară, cu etiologie necunoscută (Rossi, 1954). Saphir (1944), reluînd definiția anatomică, recunoaște sub denumirea de miocardită Fiedler o atingere inflamatoare, nespecifică, a miocardului, cu absența leziunilor inflamatoare în endocard și pericard, de cauză necunoscută.

S-au descris din punct de vedere clinic forme supraacute, acute și cronice progresive, iar din punct de vedere morfologic trei stadii, după aspectul infiltratului inflamator, de la edem la hiperemie, pînă la infiltrate inflamatoare interstițiale polimorfe, în care predomină limfocitele, poliblastele, în formele prelungite apărînd fibroza miocardică.

Observată sporadic la sugar (pînă în 1954 peste 100 de cazuri, după Rösenbaum), în ultimul deceniu s-a semnalat din ce în ce mai des aspectul ei epidemic, fiind considerată de majoritatea autorilor de origine virală. Rolul virusurilor miocardotrope a fost pus pentru prima oară în discuție de Stoeber (1952), cu ocazia unei epidemii de miocardite primitive (146 de cazuri), pe care a observat-o în Maternitatea din München.

Ulterior, Neimann, Jean Weil (1959), semnalînd mici epidemii, consideră că deși nu este încă demonstrată, etiologia virală pare a se impune. Aspectul histologic este asemănător cu cel din miocarditele interstițiale în poliomielită, rujeolă etc., argument care pledează pentru etiologia virală probabilă a acestei boli.

* Institutul de medicină și farmacie, București.

Scanned with OKEN Scanner

Burchner (1961), arătînd rolul virusurilor în patologia cardiacă, consideră că pe lîngă miocarditele care apar în diverse boli virotice, o serie de viroze au o localizare primitivă cardiacă, cum este virusul *Coxsackie*, virusurile encefalomiocarditice, neorickettsiozele.

La noi au fost semnalate cazuri de miocardită Fiedler de Papilian (1960) şi Moraru, Preda şi colab. (1960).

În cursul anului 1960—1961 am avut ocazia să studiem trei cazuri de miocardită interstiţială Fiedler la copii cu evoluţie clinică foarte acută.

Obs. 1. — La un copil în vîrstă de 14 luni, în plină stare de sănătate, boala începe brusc, cu febră, agitaţie, dispnee şi vărsături. Internat după 24 de ore în stare comatoasă, copilul prezintă febră 38°, cianoză intensă, dispnee, tuse şi agitaţie. Pulsul este filiform, 160/min., zgomotele inimii asurzite, nu se aud sufluri. Jugularele sînt turgescente, ficatul depăşeşte cu patru laturi de deget rebordul costal. Exitus la 3 ore de la internare, cu diagnostic clinic: sindrom funcţional de bronhopneumonie, fără semne fizice corespunzătoare, cu insuficienţă cardiorespiratorie şi stare comatoasă.

La necropsie se constată inima dilatată, cu miocardul uşor hipertrofiat, cu aspect pătat pe secţiune, prezentînd zone de culoare gălbuie, alternînd cu zone mai roşiatice, fără leziuni endocardice sau pericardice. În plămîn, stază şi edem, stază sanguină în ficat, rinichi şi splină.

Microscopic, miocardul prezintă fibrele disociate de un abundent infiltrat inflamator interstiţial, format din limfocite, elemente poliblastice, rare neutrofile şi plasmocite, rari fibroblaşti (fig. 1).

Fibrele miocardice au pe alocuri leziuni distrofice, în unele zone nucleu picnotic sau dispărut. Infiltratul inflamator este difuz, prezent cu intensităţi variate în tot miocardul. Vasele de tip capilar şi arterial sînt hiperemiate.

În concluzie, din punct de vedere histo-patologic, este vorba de o miocardită interstiţială Fiedler, cu stază sanguină în ficat, rinichi şi splină.

Obs. 2. — Copilul în vîrstă de 13 luni este internat cu febră 38°, dispnee intensă, cianoză, stare generală gravă, simptome apărute brusc cu cîteva ore înainte de internare. Examenul plămînului este normal. Inima este mărită de volum în toate dimensiunile, tahicardie 180/min., cu zgomote egalizate, asurzite, puls aproape inperceptibil. Ficatul depăşeşte rebordul costal cu 5 cm. Radiologic se constată inimă cu apex coborît, arc ventricular stîng mărit. Exitusul survine brusc, la cîteva ore de la debut, cu cianoză generalizată. Diagnostic clinic: insuficienţă cardiacă, probabil pericardită.

La necropsie se constată inimă mărită de volum, discretă îngroşare a peretelui ventricular stîng; miocardul prezintă pete de culoare gălbuie pe secţiune. Endocardul şi pericardul sînt de aspect normal. În plămîn stază sanguină, în cavitatea pleurală dreaptă se găsesc aproximativ 20 ml lichid serocitrin, iar în cavitatea peritoneală 50 ml lichid cu caracter de transsudat. Stază sanguină în ficat, splină, rinichi.

Microscopic, în miocard, se găsesc abundente infiltrate inflamatoare difuze, pe alocuri cu caracter nodular (fig. 2), care disecă fibrele miocardice alcătuite din limfocite, elemente cu nucleu palid, uşor incizat, cu aspect histiocitar, plasmocite şi rare fibrocite. Vasele sînt foarte hiperemiate. Plămînul prezintă septuri alveolare îngroşate, cu capilare dilatate, pline cu hematii, alveolele conţin lichid cu edem şi numeroase celule alveolare descuamate, hematii şi pigment de hemosiderină.

Diagnostic anatomo-patologic: miocardită interstiţială tip Fiedler.

Obs. 3. — La un copil de 4 luni şi jumătate, boala începe cu nelinişte, dispnee, vărsături, fără febră. Se internează în Clinica de pediatrie la 2 zile de la debut, cu stare generală foarte gravă, febră 38°, colaps, cianoză. În antecedente se remarcă o perioadă de dispnee cu 2 săptămîni înainte. La examenul clinic se constată dispnee, tuse spastică, tiraj suprasternal şi raluri subcrepitante la bază. Inima este mărită de volum, cu zgomote asurzite tahicardice, ficatul depăşeşte cu 5 cm rebordul costal. Radiologic: inimă mare globuloasă, cu pulsaţii mici superficiale. Exitus la 30 de ore de la internare. Diagnostic clinic: insuficienţă cardiacă, cardiomegalie.

La examenul necropsic se găseşte inima mărită de volum, dilatată cu pete gălbui pe secţiune. Endocardul şi pericardul nu prezintă leziuni. În plămîni se constată discrete focare bronhopneumonice, stază sanguină şi edem, iar în ficat şi rinichi stază şi leziuni distrofice.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic, fibrele miocardice apar disociate de edem şi defilatate inflamatoare alcătuite din limfocite şi poliblaste (fig. 3). Vasele foarte dilatate, pline cu hematii, iar pe alocuri se constată discretă fibroză interstiţială. Fibrele miocardice prezintă leziuni mici, în unele zone ştergerea striaţiilor şi picnoze nucleare. În plămîn, lîngă staza sanguină, sînt prezente focare de bronhopneumonie.

Diagnostic anatomo-patologic: miocardită interstiţială tip Fiedler, discrete focare bronhopneumonice, stază sanguină în organe.

Din punct de vedere clinic, aceşti copii au prezentat un tablou de asistolie acută primitivă, cu debut brusc, dispnee intensă, paloare, cianoză, tahicardie cu asurzirea zgomotelor inimii, zgomot de galop, cardiomegalie şi hepatomegalie, fără o cauză evidentă; toţi au fost internaţi în stare extrem de gravă şi din pricina evoluţiei supraacute, în primul caz, diagnosticul nu a putut fi precizat în timpul vieţii. În general, diagnosticul de asistolie acută la sugar este greu de precizat, simptomele fiind deseori confundate cu pneumopatii acute (Ghia, 1959).

În 3/4 din cazuri (Sacrez, 1960), în miocardita primitivă Fiedler, debutul este brutal şi exitusul survine în cîteva ore, ca în primele 2 cazuri semnalate de noi. Alteori există o perioadă prodromală de cîteva zile, cu tulburări digestive, vărsături, care precede instalarea asistoliei, ca în cel de al treilea caz prezentat.

În 2 din cazurile noastre, examenul radiologic a confirmat ipoteza clinică a atingerii cardiace, prin constatarea măririi globale de volum a inimii şi lipsa de leziuni pulmonare.

Electrocardiograma, care dă indicaţii importante asupra leziunii miocardice prin voltaje joase, tulburări de conducere strict ventriculare şi supraventriculare, nu a putut fi practicată.

Precizarea diagnosticului s-a făcut în cazurile noastre anatomo-patologic. Tabloul de dilataţie cardiacă, miocard uşor hipertrofiat, pestriţ, cu pete gălbui sau roşu-închis, fără leziuni endocardice sau pericardice, asociat cu stază sanguină în organe şi hepatomegalie pledează pentru miocardită interstiţială. Microscopic, prezenţa infiltratelor interstiţiale disecante limfopoliblastice, foarte intense, care comprimă fibrele miocardice, care prezintă moderate leziuni distrofice, precizează diagnosticul de miocardită interstiţială tip Fiedler. Leziunile fibrelor miocardice au apărut secundar, datorită infiltratului intens şi edemului interstiţial.

În cadrul cauzelor care duc cel mai frecvent la apariţia asistoliei primitive a sugarului, în primul rînd trebuie discutat diagnosticul cu fibroelastoza endocardică (Levy, 1961), pe care le-am îndepărtat încă de la examenul macroscopic al inimii prin lipsa îngroşării endocardice. Eliminăm miocardita din bolile infecţioase prin lipsa antecedentelor şi a leziunilor distrofice marcate în fibra miocardică, precum şi miocardita reumatismală, care nu este întîlnită la această vîrstă.

Am socotit util de semnalat aceste cazuri, mai ales pentru problemele de diagnostic clinic şi etiologic pe care le ridică. Examenul radiologic şi electrocardiograma sînt de real folos în precizarea diagnosticului în timp util; de multe ori însă, evoluţia acută a bolii nu permite aplicarea lor.

Etiologia virală, care în momentul de faţă este cea mai susţinută, bazată în special pe unele aspecte epidemice, nu a putut fi demonstrată în cazurile noastre.

Diagnosticul precoce prezintă un interes deosebit, întrucît între asistoliile acute primitive ale sugarului şi copilului mic, miocardita inter-

Scanned with OKEN Scanner

stiţială, deşi cu prognostic sever, este singura care răspunde la tratament susţinut cu digitală şi cortizon, iar frecvenţa lor crescută în ultimul timp (în prosectura Spitalului de copii „Gr. Alexandrescu" am întîlnit 3 cazuri dintr-un total de 350 de necropsii) poate pune importante probleme medicului practician.

BIBLIOGRAFIE

BAJANDINA S. — *Pediatrija*, 1958, p. 38.
BRUCKNER SILVIA — *Med. interna* (*Bucureşti*), 1961, nr. 3.
GHIA-GANE RUXANDRA — *Pediatria* (*Bucureşti*), 1959, nr. 1.
MORARU I., QUAI I., OREAD ILEANA, MANOLESCU ADRIANA — Comunicare S.S.M., Secţia morfologie, 1960.
NADAS S. ALEXANDER — Pediatrics Cardiology, 1957.
PAPILIAN V., GRUNBERG IRINA — *Morfol. norm. şi pat.*, 1960, nr. 3.
ROSSI E. — Herzkrankheiten im Säuglingsalter, Ed. B. Schwabe, Zürich, 1954.
STOEBER L. — *Z. Kinderheilk.*, 1952, nr. 71, p. 519.
WEILL J., PONS B. BERKMANN M., CORONBEAU J. A. — *Arch. franc. Pédiat.*, 1959, vol. 13, nr. 5.

REZUMAT

În cadrul sindromului clinic de asistolie primitivă acută a sugarului şi copilului mic, miocardita interstiţială tip Fiedler ocupă un loc de seamă, ridicînd în ultimul timp importante probleme de diagnostic etiologic şi de urgenţă.

Autorii, pe un număr de 3 cazuri, un copil sugar de $4^1/_2$ luni şi alţi doi în vîrstă de 13 şi 14 luni, pun în evidenţă la necropsie macroscopic, dar îndeosebi microscopic prin examene anatomopatologice, leziuni tipice de miocardită interstiţială Fiedler, cu stază sanguină în ficat, rinichi şi splină în toate aceste cazuri.

Această afecţiune individualizată de Fiedler în 1900 şi descrisă şi de autorii francezi sub denumirea de asistolie primitivă la sugar şi copilul mic este o afecţiune foarte rară, 100 de cazuri pînă în 1954, la sugari. Aspectul ei este epidemic şi astăzi este atribuită unor procese virale. Rolul miocardotrop a fost pus în evidenţă în 1952 de către Stoeber cu ocazia unei epidemii de miocardită primitivă.

La noi în ţară au fost semnalizate cazuri de miocardită interstiţială Fiedler, de Papilian, 1960, şi Minaru, Preda şi colab., în 1960.

Am socotit util de relatat aceste cazuri pentru problemele de diagnostic clinic şi etiologic pe care le ridică.

Examenul radiologic şi electrocardiograma sînt de real folos în precizarea diagnosticului în timp util; de multe ori însă, evoluţia acută a bolii nu permite aplicarea lor.

РЕЗЮМЕ

В рамках клинического синдрома острой первичной асистолии у грудных детей и у детей младшего возраста, интерстициальный миокардит типа Фидлера занимает важное место, выдвигая, последнее время, существенные вопросы диагностики, этиологии и срочности.

На трех случаях, — в том числе грудной ребенок 4 1/2 месяцев и двое других, соответственно в возрасте 13 и 14 месяцев, — авторы выявили при некропсии — макроскопически и, главным образом, микроскопически — в результате патологоанатомических исследований, наличие типичных поражений, вызванных интерстициальным миокардитом Фидлера с застоем крови в печени, почках и селезенке во всех этих случаях.

Это заболевание, выделенное Фидлером в 1900 г., и описанное французскими авторами под названием первичной асистолии грудного ребенка и ребенка младшего возраста, является весьма редким заболеванием — 100 случаев до 1954 г. у грудных детей. И в настоящее время его эпидемическая картина приписывается вирусным процессам. Миокардиотропная роль была выявлена в 1952 г. Штобером по случаю эпидемии первичного миокардита.

Scanned with OKEN Scanner

У нас в стране случаи интерстициального миокардита Фидлера отметили Папильян (1960) и Морару, Преда и сотр. (1960).

Мы сочли целесообразным сообщить об этих случаях в связи с возникающими по этому поводу вопросами клинического и этиологического диагноза.

Рентгенологическое обследование и электрокардиограмма оказывают существенную пользу при своевременном уточнении диагноза, однако, довольно часто, острая эволюция болезни не допускает их применения.

ABSTRACT

Among the group of clinical acute primary asystolia syndromes of infancy and childhood, interstitial myocarditis of the Fiedler type plays an important part and, of late, sets important problems of etiologic diagnosis and emergency.

Lesions typical of Fiedler's interstitial myocarditis, with blood stasis in the liver, kidney and spleen were found at necropsy, at the anatomo-pathologic macroscopic and particularly microscopic examinations, in 3 cases : an infant aged $4^1/_2$ months and another two aged 13 and 14 months respectively.

This affection, individualized by Fiedler in 1900 and also described by French authors under the designation „primary asystolia of the infant and small child", is a rare affection — 100 cases in infants, up to 1954. The affection has an epidemic aspects and is today attributed to a virus, whose myocardiotropic role was demonstrated by Stoeber in 1952 during an epidemic of primary myocarditis.

In our country, cases of Fiedler's interstitial myocarditis were reported by Papilian (1960) and by Moraru, Preda et al. (1960).

It has been considered of use to relate these cases for the problems of clinical and etiologic diagnosis which they raise.

The X-ray examination and electrocardiogram are of great value for establishing the diagnosis in useful time ; in many cases, however, the acute evolution of the disease does not permit application of the treatment in time.

RÉSUMÉ

Dans le cadre du syndrome clinique d'asystolie primitive aïgue du nourrisson et de l'enfant du premier âge, la myocardite interstitielle de type Fiedler détient une place importante, soulevant ces derniers temps des problèmes sérieux de diagnostic étiologique et d'urgence.

Sur 3 cas — un nourrisson de $4\frac{1}{2}$ mois et deux autres âgés de 13, respectivement 14 mois,-les auteurs mettent en évidence macroscopiquement à la nécropsie, mais surtout microscopiquement par des examens anatomo-pathologiques, des lésions typiques de miocardite interstitielle Fiedler, avec stase sanguine dans le foie, le rein et la rate dans tous ces cas.

Cette affection individualisée par Fiedler en 1900 et décrite aussi par les auteurs français sous le nom „d'asystolie primitive du nourrisson et du jeune enfant" est une affection très rare — 100 cas chez les nourrissons jusqu'en 1954. Son aspect est épidémique et elle est aujourd'hui attribuée à des processus viraux . Le rôle myocarditrope a été mis en évidence en 1952 par Stoeber à l'occasion d'une épidemie de myocardite primitive.

Des cas de myocardite interstitielle Fiedler ont été signalés dans notre pays par Papilian (1960) et Moraru, Preda et collab. (1960)..

Les auteurs ont considéré utile de relater ces cas pour les problèmes de diagnostic clinique et étiologique qu'ils posent.

L'examen radiologique et l'électrocardiogramme sont d'une réelle utilité pour préciser le diagnostic en temps opportun ; cependant l'évolution aïguë de la maladie empêche souvent leur application.

Scanned with OKEN Scanner

DESPRE PERICARDITA ADEZIVĂ. ETAPE MORFOGENETICE ŞI ASPECTE HISTOFIZIOLOGICE

*E. C. CRĂCIUN**

Cardiologia modernă a înţeles a folosi tot mai larg aportul metodelor fiziologiei ca bază a întregii medicine. De această orientare salutară au beneficiat mai întîi mijloacele de diagnostic ale cardiologiei clinice, începînd de la Marey, Einthoven şi cei care le-au urmat. Sînt bine cunoscute progresele care s-au realizat astfel, folosind interpretarea clasică a acestor metode grafice de către Th. Lewis[1], K. Wenkebach, H. Vaquez şi alţii, iar în patria noastră începînd cu D. Danielopolu.

Profilaxia se bazează, printre altele, şi pe analiza morfogenetică a leziunilor [2]. Scopul general este de a evita, pe cît posibil, leziunile ireversibile şi/sau complicaţiile lor.

În cardiopatiile reumatismale, un loc important îi revine pericarditei plastice, ajungînd pînă la *concretio cordis.*

Materiale şi metodă

Preparatele noastre provin de la 26 necropsii de cardiopatii reumatismale cu aderenţe pericardice, mai mult sau mai puţin întinse. S-au recoltat fragmente provenind fie din vecinătatea imediată a aderenţelor vechi, fie chiar prin grosimea celor pe cale de constituire, împreună cu miocard subiacent.

---

* Institutul „Victor Babeş", Bucureşti.

[1] Lewis Thomas : Clinical disorders of the heart beat, ediţia a V-a, Ed. Shaw, Londra, 1920, 128 p. 54 scheme şi grafice. Traducere în limba romînă de dr. C. Iliescu, 1922, „Tipografia Romînă", Prefaţă de prof. D. Ionescu, 138 p., 54 scheme şi grafice.

[2] Profilaxia, — în treacăt fie zis, — a marcat opera iniţiată şi dezvoltată de Th. Lewis şi elevii săi în sensul dispensarizării şi controlului evoluţiei prin mijloace, nu numai terapeutice, dar şi de igienă individualizată. Cu aceste cuvinte încheie autorul citat lucrarea sa : „Conduita faţă de cazurile cu boli de inimă... poate fi definită în puţine cuvinte suprasolicitarea cere uşurare... fie mentală, fie fizică"... (p. 120).

Scanned with OKEN Scanner

Observații

Pericardul la reumatici în condițiile organizării unui exsudat serofibrinos de suprafață poate prezenta leziuni variate de inflamație predominant hiperplazică. Astfel, în figura 1 se vede o suprafață denudată de învelișul endotelial. Seroasa viscerală apare delimitată de planul continuu al stratificării fibrelor colagene. Are însă loc o disociere prin edem inflamator, conținînd foarte numeroase poliblaste limfoide cu nucleu rotund, tahicromatic. Mai profund se văd profibroblaste și fibroblaste, primele avînd relativ multă citoplasmă relativ colorată. Lipsesc neutrofilele cu totul. Histiopoliblastele sînt relativ rare în această etapă și la acest caz. Se recunosc prin nuclei (mai intens colorabili decît ai fibrocitelor, dar mai palizi decît ai limfopoliblaștilor) și prin citoplasma cu limite aparente. Persistă interstițial coagulate proteice exsudative, formînd depozite variabile. Contrastează infiltratul celular dens cu puțin exsudat proteic în straturile superficiale, unde a început organizarea față de straturile profunde. Aici, edemul este cel mai întins, cu abundent coagulat proteic și organizare abia incipientă. Lipsesc leziuni în focar (noduli) și orice tendință piogenă.

Aspectul leziunilor diferă cu totul în cazul unor procese exsudative mai vechi, păstrînd totuși un caracter evolutiv (fig. 2). Pericardul (visceral unit cu cel parietal) apare foarte mult îngroșat. Stratificările fibroconjunctive sînt disociate de infiltratul celular. Acesta se concentrează sub formă de mari noduli la trecerea înspre țesutul conjunctiv lax subiacent. Organizarea se vede ca fiind relativ înaintată, judecînd după vasele neoformate. Mai persistă însă coagulate proteice dispuse neregulat în profunzime. De reținut lipsa de microabcese.

Pericardita reumatismală, ca infiltrate (fig. 3 și 4), prezintă unele caractere distincte. Nu se văd formațiuni nodulare atît timp cît persistă coagulatele protidice, histiopoliblastele mari sînt relativ numeroase. Ele dau infiltratului de organizare un caracter distinctiv prin chiar abundența și configurația lor. Deși relativ variate, aceste histiopoliblaste păstrează caracterele unui grup citologic bine definit. Se găsesc în plin coagulat proteic pe cale de eliminare. Începe a se constitui însă o scleroză fibro-conjunctivă în legătură, nu numai cu prezența profibroblastelor și fibroblastelor (destul de rare), dar probabil și cu o colagenizare directă în desmogel. În acest sens pledează raritatea desmocitelor (fibrocite, fibroblaste și profibroblaste), în raport cu abundența materialului în curs de colagenizare (fig. 3). O manifestare deosebită o constituie prezența celulelor Anicikov, ușor de recunoscut prin dispoziția axială a cromatinei, sub forma unei bare liniare cu dinți. Coexistă limfopoliblaste cu nucleul lor tahicromatic, precum și histiopoliblaste, coagulate proteice (fig. 4). Colagenizarea este puțin înaintată. Nu se constată însă nici macrofagie, nici aglomerări nodulare sau focale. Procesul se află într-o fază puțin înaintată, deoarece încă nu s-a eliminat sau înlocuit coagulatul proteic.

Tendința fibro-colagenă se poate constata (fig. 5). Fibroblastele și fibrocitele cu silueta lor fuziformă și gruparea în complexele celulare pe șiruri continui sînt prezente în mai multe părți ale cîmpului microscopic. Limfopoliblastele încă mai sînt abundente. Polimorfonucleare

Scanned with OKEN Scanner

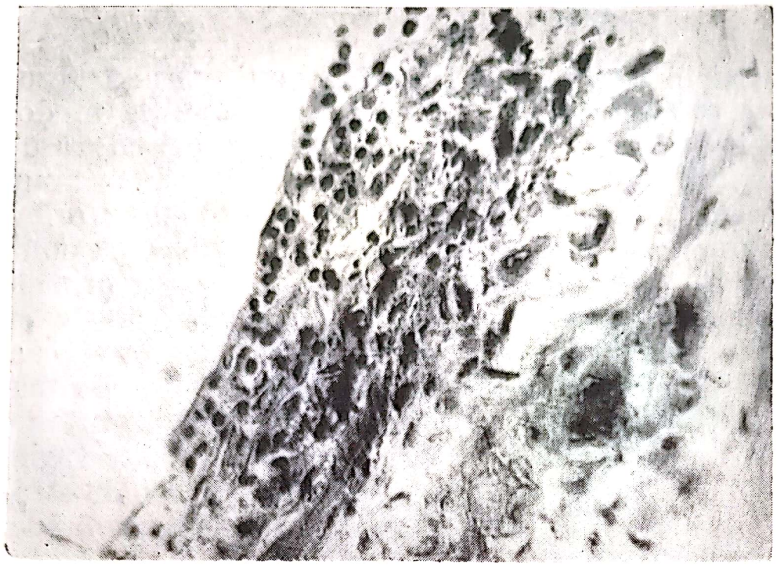


Fig. 1

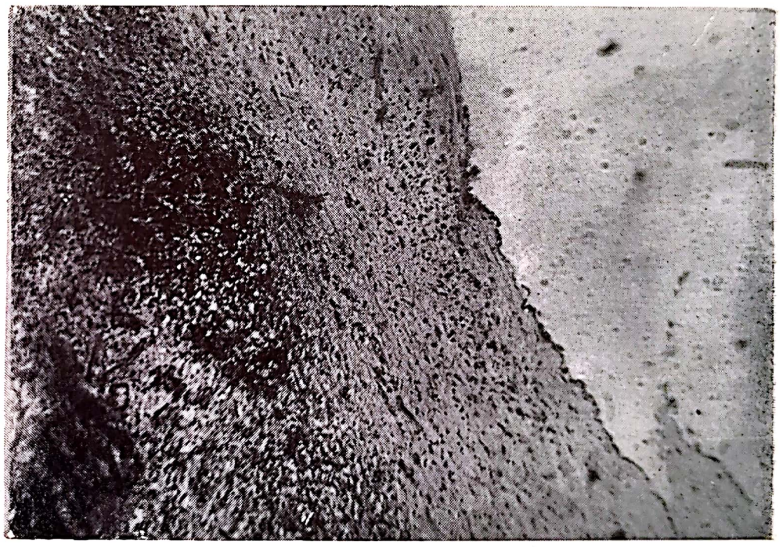
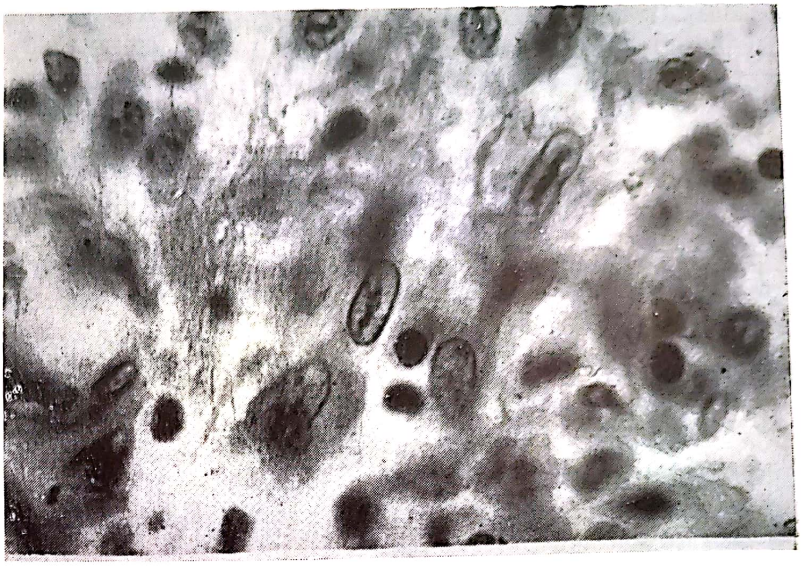


Fig. 2

Fig. 3

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 4



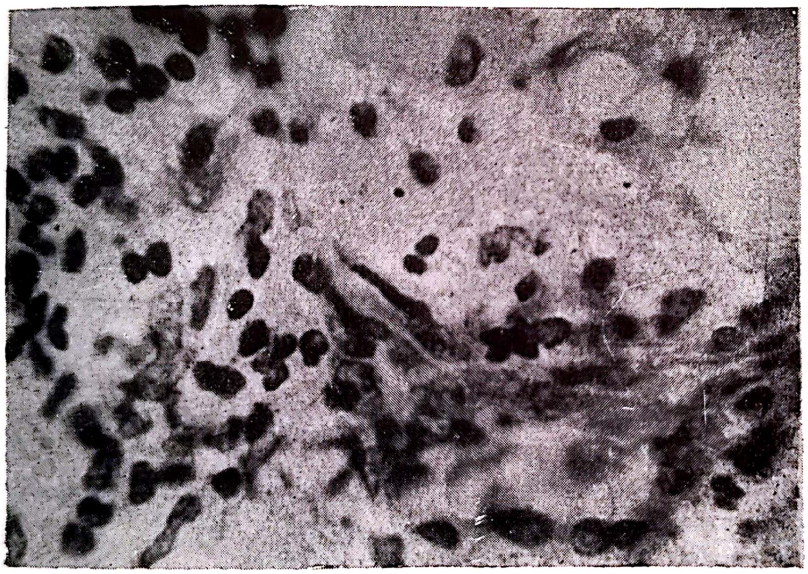


Fig. 5

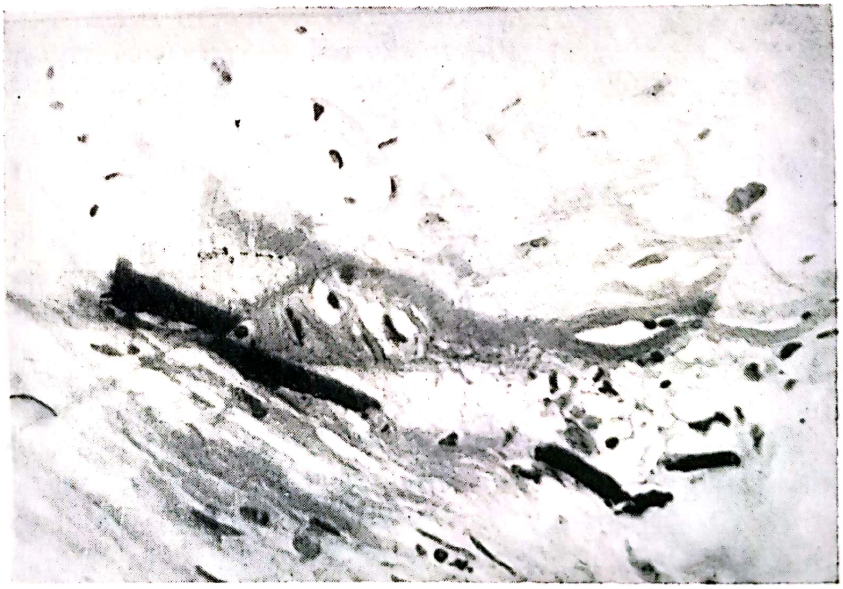


Fig. 6

Scanned with OKEN Scanner

sînt extrem de rare. Apar însă grupe de histiopoliblaste mari, cu citoplasmă hipercromă. În figura 6, edemul inflamator este variabil, ca şi colagenizarea. Persistă încă rare lipocite. Stadiul acesta mai înaintat arată stratificări fibro-conjunctive sărace în nuclei fibrocitari, alternînd eventual cu limfo-poliblaste. Parte din ţesutul conjunctiv neoformat este alterat distrofic. Se constată astfel transformarea hialină şi depuneri calcare. Se văd şi teritorii cu scleroză mai puţin înaintată. Aici ţesătura fibrelor şi fibrilelor conjunctive este laxă, cu orientare variabilă a ochiurilor ţesăturii. Uneori, fibrocitele apar situate în spaţii lipsite (şi ocolite) de fibrele nou-formate. Aici, de asemenea, se constată o disproporţie între raritatea desmocitelor şi frecvenţa desmofibrelor (fig. 6).

Depunerile de calciu se fac şi direct pe materialul exsudatului pericardic. Figura 7 arată (colţul din stînga-jos) o parte din miocardul subepicardic, acoperit de ţesutul fibro-conjunctiv stratificat. Acesta suferă dislocări sub acţiunea infiltratelor celulare. Materialul proteic exsudativ supraiacent este infiltrat de leucocite pe cale de necrobioză, picnoză, cariorexis etc. Nu se văd colonii microbiene, nici focare de piogeneză. Atari procese distrofice interesează şi materialul proteic exsudativ, care suferă hialinizare, dezintegrare granulară şi fibrilară, arătînd învechirea materialului fibrinos. Toate aceste modificări se fac în prezenţa unui număr minim de celule migratoare şi, mai ales, independent de densitatea acestora. Neutrofilele şi limfopoliblastele reprezintă aproape în întregime minima invadare a exsudatului proteic aseptic de către celule migratoare. Deşi exsudatul are o vechime de 2-4 săptămîni, în asemenea cazuri de inflamaţie predominant exsudativă, histiopoliblastele par a interveni neobişnuit de puţin. Calcificarea se face deci direct pe exsudatul proteic, care a suferit între timp diverse modificări patochimice, inclusiv calcificarea.

Trecînd la leziunile miocardului subiacent, acesta arată leziuni de tipuri diferite.

Miocardita reumatismală (fig. 8) se recunoaşte prin prezenţa nodulilor Aschoff-Talalaev tipici. De reţinut că celulele gigante tip Aschoff se pot găsi şi în afara nodulilor, chiar la oarecare depărtare de noduli. Coexistă un grad marcat de edem rezidual. Material fibrinoid nu se mai vede, ceea ce corespunde şi cu aspectul rezidual prezentat de acest nodul reumatic. Interstiţiile miocardice apar practic normale. Lipsesc neutrofile. Lipsesc leziuni ale fibrelor miocardice.

Un aspect puţin obişnuit al miocarditei reumatice apare în figura 9. Fibrele miocardice sînt disociate de un material intercelular, avînd caracterele desmofibrelor cuprinse în desmogel. Modul în care se colorează pledează pentru colagenizarea incipientă disecantă. Coexistă şi un teritoriu necrobiotic puţin întins (colţul din stînga-jos), unde prezenţa polimorfonuclearelor confirmă procesul necrobiotic limitat. O mobilizare histiocitară se constată în mică proporţie. Interesul acestei imagini este că demonstrează o variantă cu totul particulară a colagenizării reumatice. Afară de micul centru necrotic nu se văd polimorfonucleare în cîmpul microscopic.

Reactivitatea celular-migratoare în miocardita reumatică (E. Crăciun şi colab., 1933) se poate face nu numai ca noduli (fig. 9), ci şi sub

Scanned with OKEN Scanner

modalitatea nenodulară (fig. 10). Aici leziunile se află în stadiul echivalent unui nodul de tip Talalaev-Klinge, adică cu predominanța limfopoliblastelor tahicromatice. Apar totuși relativ numeroase histiopoliblaste cu nuclei leptocromatici hipertrofici, la care nucleolii iau aspectul hipertrofic caracteristic. Miocardul vecin apare normal fie ca striații transversale sau nuclei, fie ca interstiții, unde nu se notează decît hiperemie și un slab exces al nucleilor interstițiali.

În figura 11 se vede același mod difuz al mobilizării, hiperplaziei și infiltrării histiopoliblastice ca în figura precedentă. Este vorba de un larg interstițiu, mărginit de ambele părți cu fibre miocardice. În cîmp predomină nuclei rotunjiți, clari, histiopoliblastici. Nucleolul lor voluminos arată exces de ARN. La unele din aceste elemente se vede și o membrană nucleară accentuată, îngroșată, hipercromă. Unele imagini nucleare par a indica distrugerea fibrocitelor prin citopicnoză. Interstițiile vecine conțin limfopoliblaste împreună cu polimorfonucleare. Este o reacție nefocală atipică prin lipsa unui centru distrofic înconjurat de celule reacționale etc. Fibrele miocardice nu sînt lezate, ci doar disociate de edem inflamator cu limfopoliblaste.

Mobilizarea limfo- și histiopoliblastică este prezentă și în acest caz (fig. 12), *fără nici o tendință la scleroză*, ceea ce este extrem de important pentru viitorul bolnavului. Lipsa de tendință la scleroză se explică prin lipsa distrugerilor miocardice (fig. 8, 10, 11). Edemul (cu exces protidic și alterări distrofice) intervine în măsură inegală. Hemocapilarul mult dilatat din cîmp nu prezintă edem în jurul său și nici alterări parietale decelabile morfologic, contrar părerilor care consideră că miocardita reumatică este determinată de dispermeabilitatea hemocapilarelor.

S-a adus în discuție rolul leziunilor vasculare în raport cu diversele procese care pot interesa miocardul și seroasele sale.

De fapt, discuția s-a limitat la leziunile arteriale din punct de vedere histiopoliblastic, trecînd sub tăcere leziunile venoase ori capilare. Iar din punctul de vedere al pato-fiziologiei, s-au făcut întinse cercetări inițiate de Kavetski și alți autori sovietici. Ei s-au preocupat pe drept de tulburări ale permeabilității peretelui vascular în legătură cu exsudatele reumatice, cu apariția infiltrării și degenerării fibrinoide în colagenoze etc.

Referindu-se la importanța leziunilor parieto-vasculare în boala reumatismală cu pericardită adezivă prezentăm cîteva imagini de leziuni a căror natură reumatismală este identificată prin nodulii Aschoff-Talalaev. Figura 13 arată o arteriolă tăiată oblic. Pereții arteriolari sînt practic lipsiți de orice leziune. De o parte și alta se văd mici noduli reumatici, cu centrul ocupat în mod caracteristic de un detritus fibrinoid. Histiopoliblaste hipercrome și rare limfopoliblaste compun reacția celulară vecină. Nodulii au ajuns la etapa resorbției înaintate, căci materialul necrotic a devenit lacunar, prin topire și evacuare progresivă. În măsura dispariției acestui material străin de țesuturi s-au rărit și histiopoliblastele. Trebuie insistat asupra faptului că *între arteriolă și noduli* se vede *un spațiu liber de infiltrate celulare*. Din contra, înspre miocardul vecin se văd stoluri de elemente celulare migratoare de tip limfopoliblastic. Este clar că geneza nodulilor în acest caz nu are nimic *comun cu vre-o alterare, decelabilă morfologic, a pereților arteriolari*. Iar faptul că nodulii se află pe cale de resorbție elimină de asemenea posibilitatea unei reacții,

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 7

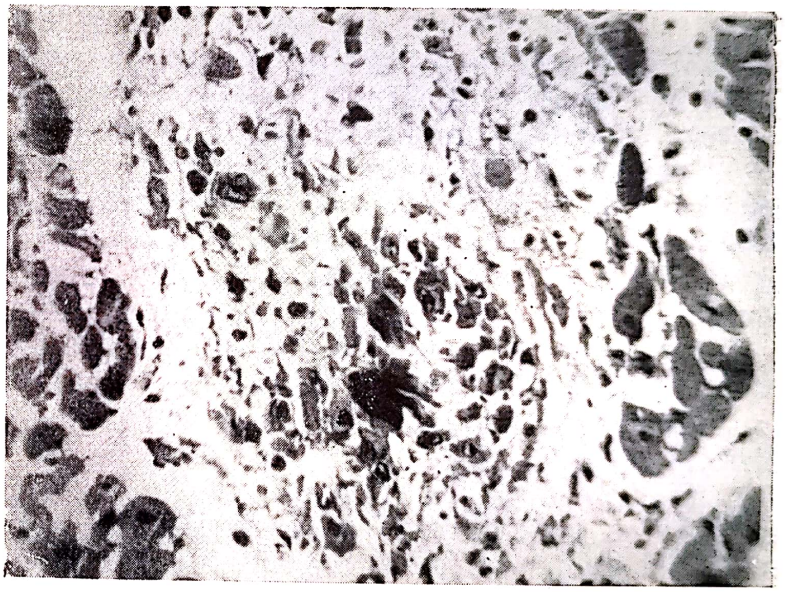


Fig. 8

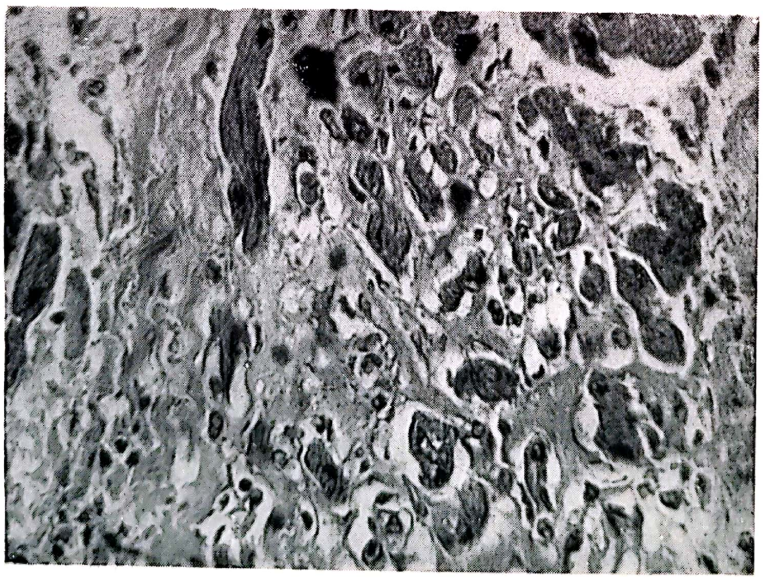


Fig. 9

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 10

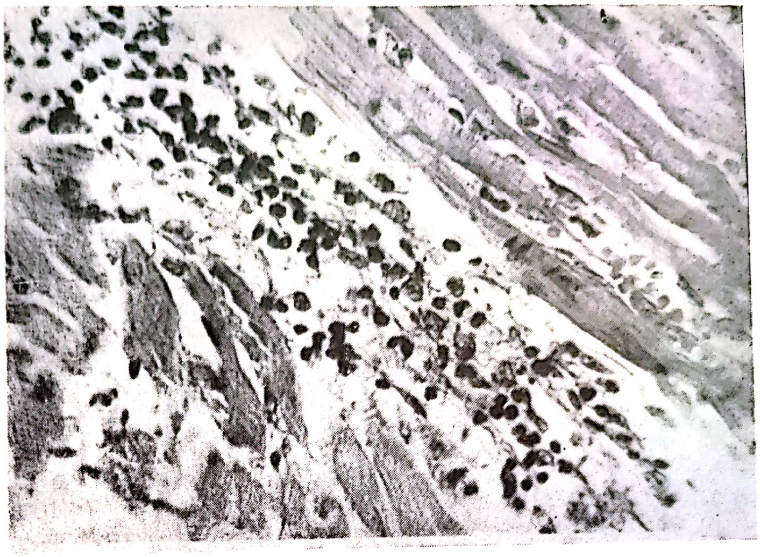


Fig. 11

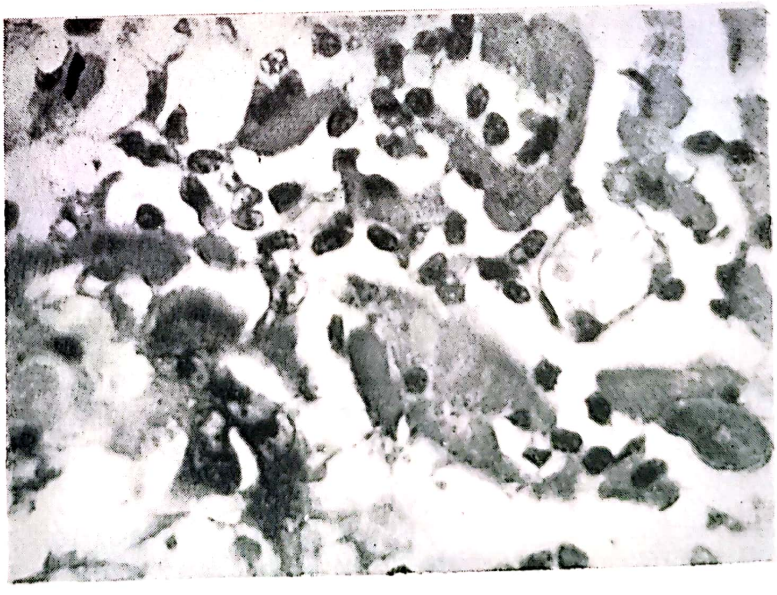


Fig. 12

Scanned with OKEN Scanner

fie şi pur funcţională, deoarece o asemenea tulburare, dacă ar fi existat, ar fi trebuit să se manifeste între timp şi la nivelul „defectului" arteriolar, aşa cum s-a manifestat în ţesutul conjunctiv al septului, respectiv sub forma unui infiltrat fibrinoid, a unor noduli reumatici sau eventual a unor stoluri (leziuni nefocale) cu histiopoliblaste.

Venulele (fig. 14) arată, în asemenea condiţii, doar o dilatare extremă, lumenul lor fiind foarte mult lărgit şi plin cu hematii, leucocite şi plasmă. Septul conjunctiv respectiv este de asemenea lărgit prin edem difuz cu exces de protide, care pot fi puse în valoare prin simplă colorare, dată fiind hipercromia coagulatului. Acest fapt indică tendinţa la distrofia zisă fibrinoidă. În acest sens se poate insista şi asupra rarefierii fibrocitelor care devin hipercrome, chiar intens citopicnotice, la nivelul acumulării de edem, luînd caracterele unui material fibrinoid. Reiese astfel limpede natura distrofică a acestuia. Coexistă un infiltrat celular de tip Talalaev-Klinge, compus din limfopoliblaste cu nucleii mici întunecaţi. Aceste elemente sînt dispuse dispersat, cu foarte rare histiopoliblaste (încă puţin modificate). Aceste leziuni elementare indică stadiul incipient al formării acestui nodul reumatic în jurul unei venule, dar la oarecare distanţă de pereţii ei, care nu sînt vizibil alteraţi. Fibrele miocardice vecine nu arată leziuni apreciabile. La fel nici interstiţiile şi perimizul învecinat acestui sept.

În figura 15 apar leziuni similare pentru ţesut conjunctiv din septuri, dar numai una din venule este plină cu hematii, deşi ambele sînt dilatate. În cîmp mai apar cîteva hemocapilare ; ele prezintă lumen dilatat, iar pereţii şi vecinătatea apar normale. Deosebit interes prezintă însă histio- şi limfopoliblastele mobilizate în vecinătatea venulei fără hematii în lumen. Elementele nou formate tind să migreze prin teritoriul edematiat.

Mobilizarea histio- şi limfopoliblastelor poate fi încă mai intensă (fig. 16), dar ea se face oarecum individual, fără constituirea unor noduli reumatici propriu-zişi. Imaginea mai arată că edemul nu este obligatoriu asociat cu încărcarea (sau degenerarea) fibrinoidă. Fibrele miocardice îşi păstrează structura fină, iar interstiţiile lor (endomiziu) nu participă întru nimic la mobilizarea celulară corespunzătoare procesului reumatic. În acest cîmp de asemenea se vede o venulă foarte mult dilatată, dar liberă de hematii. Rezultă că *procesul de colagenoză nu interesează peretele arteriolelor şi venulelor în mod obligatoriu.*

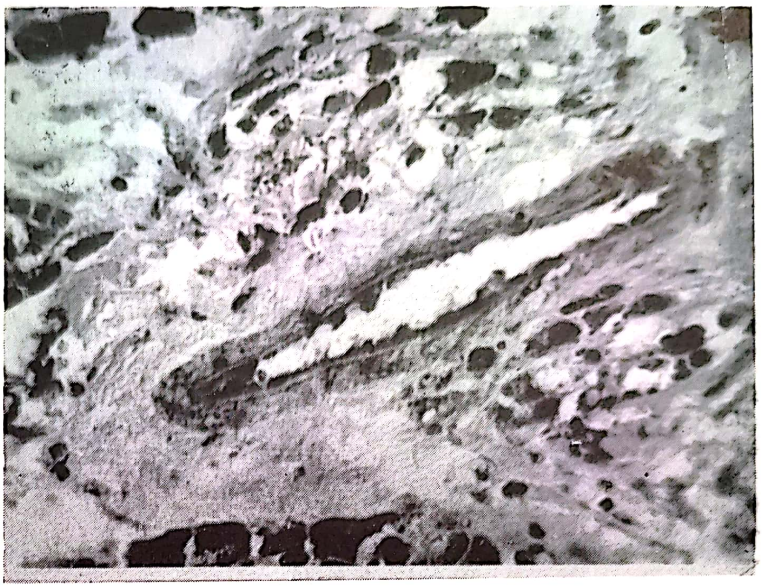
Figura 17 arată hiperplazia retocitară (de celule reticulare) din splină. Se vede periferia a doi foliculi limfatici învecinaţi, la care limfocitele sînt mult întrecute de retocite (celule reticulare sau reticulocite Lennert). O minimă porţiune de pulpă roşie (de fapt un sinus venos) separă cei doi foliculi limfatici. Retoteliile (celule RE) respective sînt simţitor mai puţin hipertrofiate şi hiperplaziate decît retocitele.

În contrast cu procesele reumatismale urmează imagini de miocardită infiltrativ-hiperplazică *nesupurată* şi *nereumatică*. Se constată un alt tip de celule reacţionale. Predomină formele leucocitare, fie polimorfonucleare, fie limfopoliblastice. Elementele histiocitare (locale) sînt în minoritate. Edemul este marcat. Unele fibre miocardice sînt distrofice, cu ştergerea striaţiilor. Lipseşte tendinţa la topire purulentă (fig. 18).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 13



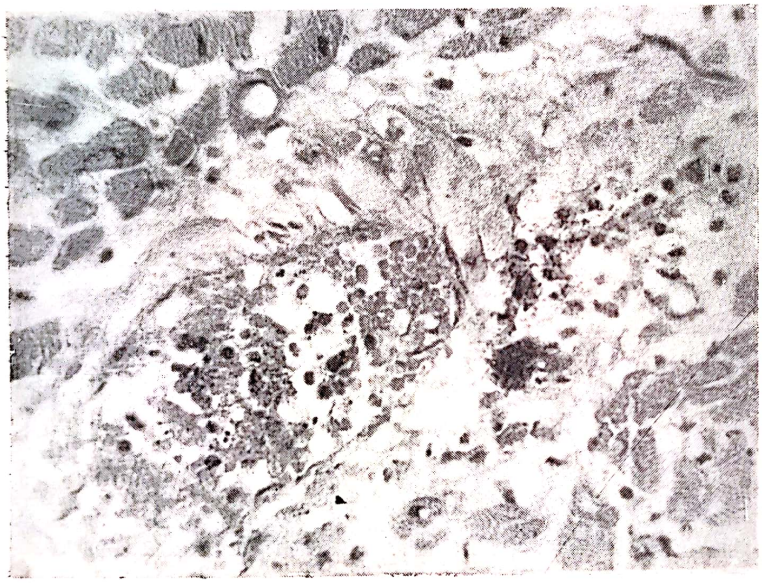


Fig. 14

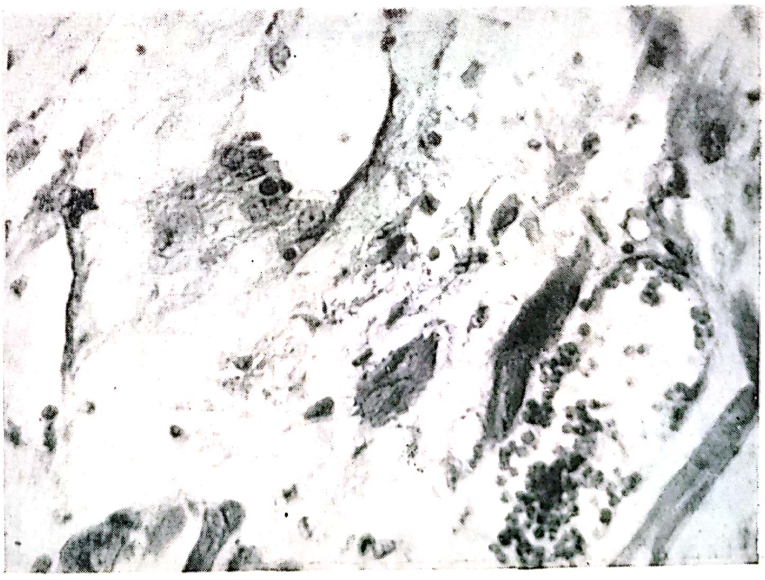


Fig. 15

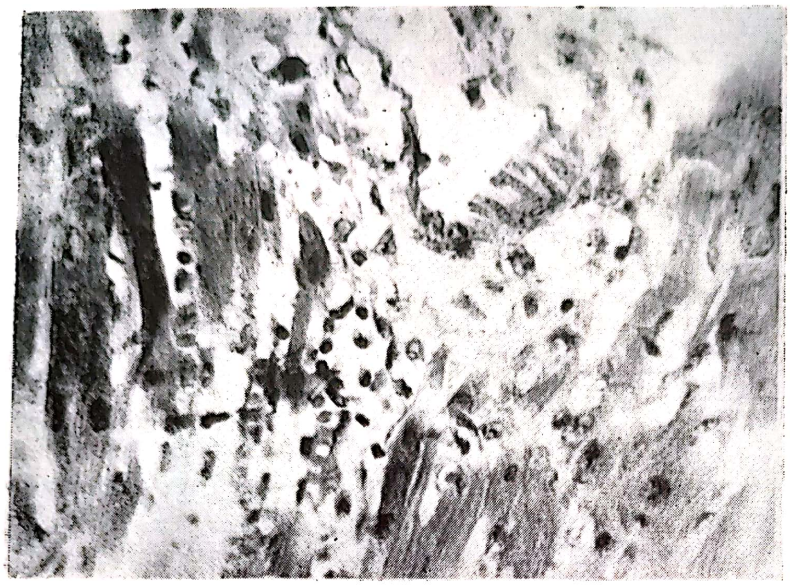


Fig. 16

Fig. 17

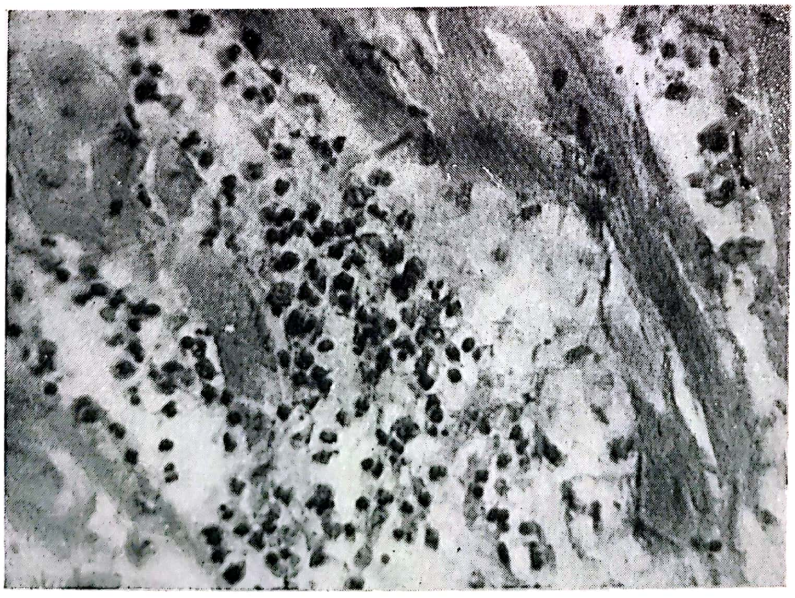


Fig. 18

Scanned with OKEN Scanner

Imagini diferite prezintă şi figura 19, unde infiltratul leucocitar disociază miocardul, cu tendinţă la concentrări nodulare. Nucleii fibrelor miocardice uneori ajung la picnoză, eventual după diviziunea amitotică. Se notează o paniculită discretă, cu hipertrofia şi hipercromia unor lipocite. Interstiţiile miocardice sînt libere de infiltrat.

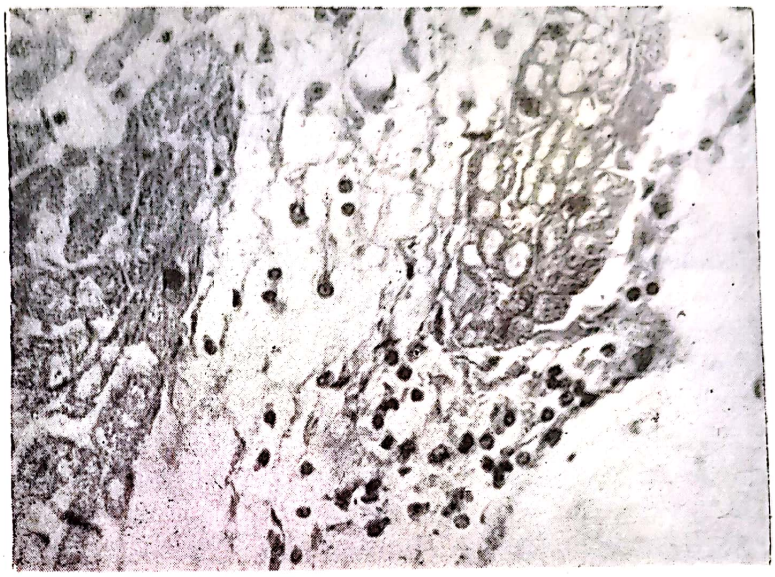


Fig. 19

Discuţii

Importanţa practică a pericarditei constrictive reiese pe deplin pentru medicina internă şi pentru chirurgia cardiacă modernă în importantele studii şi rezultate obţinute de C. C. Iliescu (1955); Theodorescu, Burghele şi colab. (1956); Burghele, Theodorescu şi colab. (1957). Etiologia reumatică este admisă ca sigură de Theodorescu şi colab. (1960), de acord cu White, pe cînd procentele de origine reumatică, pentru alţi autori, variază între 2 şi 3%. Santy şi colab., 9,4%; Dubost şi d'Alaines (1955), 21,4%; Meessen (1955), 26%; Burdwell şi Blalock, 33%; Mazei, Semenovici şi Bogoslavski 1952. Coincidenţa pericardită cu miocardită a fost clinic găsită ca permanentă de Zamfir şi colab. (1961). Pe drept amintesc Papadopol şi colab. (1957) că practica biopsiilor peroperatorii din urechiuşa stîngă a confirmat originea reumatică şi pentru acele cazuri în care lipseau antecedentele clinice sigure de reumatism.

Iconografia selecţionată şi detaliată a acestei lucrări permite a sublinia, pe material de miopericardită reumatismală, unele aspecte pe care le credem semnificative şi importante în morfogeneza pericarditei cu aderenţe întinse, tinzînd la obliterare pericardică.

S-au adus aici paralel în discuţie leziuni de miocard şi pericard, arătînd că procedeul morfo-patogenic este profilat unitar. Se constată aceleaşi tipuri de leziuni în ambele tunici cardiace, dar fiecare tunică îşi manifestă o anume individualitate, legată şi de unele caractere morfofuncţionale.

Epicardul cu abundentul său ţesut lax subseros, este mai adecvat pentru colectarea unui edem relativ abundent, comparativ cu septurile fine din perimizul şi endomizul miocardic. Dar în ambele teritorii, edemul exprimă profilul bolii reumatismale, deoarece este bogat în coagulate protidice decelabile la colaraţiile obişnuite, sub forma unui material nouros difuz. Caracteristică este lipsa de polimorfonucleare, atît în edemul miocardic, precum şi în cel epicardic. Ambele, în schimb evoluează în anume asociere cu histiopoliblaste (fig. 1, 3, 4, 13, 14, 15).

Scanned with OKEN Scanner

Corespunzător condițiilor locale funcțio-structurale, în miocard se găsesc numeroase leziuni nodulare (dar nefocale), pe cînd în epicard se văd doar infiltrate histiopoliblastice nefocale, difuze. Simultan, edemul (cu caractere particulare ca exces protidic hipercrom) este mai abundent în epicard decît în miocard.

La fel colagenizarea este mai frecventă în epicard decît în miocard. Decurge faptul esențial că scleroza și aderențele epicardului traduc tocmai excesul de edem hiperprotidic, cu intensă chimiotaxie pozitivă pentru histiopoliblaste.

Aceste sinergisme în condițiile bolii reumatismele le credem semnificative și prin absența polimorfonuclearelor, deși tabloul clinic evoluează cu semne de inflamație acută sau subacută. Încă mai semnificativ pare excesul de histiopoliblaste, uneori hipertrofice (pe lîngă hiperplazia lor difuză). Interpretăm această asociere ca o confirmare pentru componenta fibrinoidă a edemului epicardic. Figurile 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, par să arate, credem, o colagenizare directă pe fibrinoid. Se poate constitui astfel o scleroză acelulară. Este mai abundentă acolo unde edemul era mai difuz, adică în epicard. Rezultă o mai abundentă scleroză în același teritoriu. Dată fiind dispariția endoteliului seros de suprafață (epicardic) (fig. 1) rezultă aderențe cu tendință la sinechii totale, obliterante.

Relativa rapiditate și masivitate a procesului epicardic poate explica și coexistența unor distrofii intense, culminînd cu depuneri calcare. Ele sînt microscopice la început (fig. 6 și 7), apoi devin confluente și chiar totale în cazul inimii blindate.

Alt caracter distinctiv, mai ales în comparație cu scleroza valvulară la asemenea bolnavi, este slaba distrofie hialinică în epicard (fig. 2, 6, 7 și 9).

Limfopoliblastele sînt relativ rare în epicard. Figura 5 le arată mai abundente în etapa formării sclerozei, acolo unde reacția inflamatoare pare că a fost mai intensă. Pentru miocard (fig. 10), limfopoliblastele sînt mai abundente la începutul formării infiltratelor nefocale, corespunzînd nodulilor imaturi de tip Klinge, din miocard. De asemenea (fig. 12, 13, 14), ele par să predomine și în faza reziduală de resorbție și ștergere a infiltratelor focale și nefocale din miocard. După unii autori (Lennert, printre alții), limfocitele reprezintă o sursă de materiale plastice în faza organizatorică a unui proces granulomatos. Alți autori consideră că reprezintă doar un proces inflamator rezidual. În sfîrșit, corelații imunobiologice posibile au fost de asemenea invocate.

Mai trebuie avut în vedere și profilul patobiotic distinct al miocardului. Poate fi considerat, credem, ca cel mai homeostatic dintre toate țesuturile organismului, din triplul punct de vedere al coordonării metabolice, funcțional-dinamic și structural. Aceasta într-un regim special de ino-batmo-crono-dromotropie proprie, totuși exprimînd extrem de promt și larg (tensional etc.) orice tendință de adaptare neuro-circulatorie la nevoile organismului.

În acest sens pledează, de exemplu, extrema raritate a cancerelor de miocard și chiar a neoplaziilor benigne de inimă.

În același sens mai pledează și relativa raritate a infiltratelor limfopoliblastice reziduale din miocard, comparativ, de exemplu cu ficatul, rinichiul, apendicele, trompa etc. În condițiile acelei profilări a reactivității morfo-funcționale proprii miocardului, atari resturi de infiltrate

Scanned with OKEN Scanner

inflamatoare par a se elimina mai repede din miocard decît din alte țesuturi. Miocardul ne apare prea intens și permanent activ, ca să fie loc de acumulare pasivă de materiale „actual" inutilizabile. Iar dacă se acumulează, deteriorarea sa morfologică se traduce curînd și iremediabil prin degradarea sa funcțională.

Aceste considerente cito- și histofiziologice ne determină să interpretăm prezența acelor elemente limfatice și limfoide, de acord cu Lennert, ca favorizînd elaborarea materialelor exsudative figurate (poliblaste) și nefigurate (fibrinoid mai mult sau mai puțin hidratat) din pericardite și miocardita bolii reumatismale.

Figurile 18 și 19 aduc cu totul alte imagini, corespunzînd unor cu totul alte condiții de boală pe organism și miocard.

Conflictul antigen-anticorp (Atg-Atc) dintr-o colagenoză ca boala reumatismală creează local condițiile necesare unei leziuni, precum formarea de fibrinoid.

Leziunea aceasta, clasică și unanim admisă pentru miocard, este pusă la îndoială — *din punctul de vedere al specificității* histopatologice — de numeroși autori pentru pericard (vezi în Baggenstoss; Darré și Albot; Saphir; Staemmler. Aceasta în opoziție cu clinicienii, care nu pun la îndoială existența unei pericardite nereumatismale.

Discrepanța aceasta provine tocmai din faptul că nu se ține seamă de specificul de organ (Davidovsky) și că se consideră doar nodulul Aschoff-Talalaev ca unică expresie posibilă în tabloul morfologic al acestei boli. Ezitări de acest fel sînt însă contrazise de faptul că arterita, sinovita și alte serozite la reumatici nu prezintă obligatoriu noduli tipici, deși sînt sigur reumatice, de acord cu legile lui Bouillaud (4, 6, 7, 8).

Observațiile noastre de altfel, începînd din 1933, tind să arate că nodulul reumatic este doar expresia local-specifică, mai ales miocardică, dar nu nosologic-exclusivă a bolii Sokolski-Bouillaud. Tot așa de specific ne apar infiltratele celulare nefocale. *Specifică ne apare poliblastoza de tip histiocitar, corelată cu fibrinoidul.* Aceasta, prin caracterele sale fizico-chimice, corespunde cel mai bine resurselor enzimatice și metabolice ale histiocitului și derivatelor sale. Așa că afluența de atari celule în epicard, simultan cu un anume fel de protide în exsudatul edematos, constituie o identificare satisfăcătoare a naturii lor reumatismale.

Constituirea materialului fibrinoid a fost mult discutată. Reumatologii sovietici ca Nesterov au insistat pe drept asupra rolului unei hiperpermeabilități vasculare. Deoarece nu se văd însă leziuni nici fibrinoide, nici distrofice de altă natură, nici arteriolare (fig. 13), nici venoase (fig. 14, 15 și 16), histofiziologic credem că procesul trebuie înțeles ca un simplu aflux de serozitate realizat prin exces de permeabilitate a hemocapilarelor, dar fără hiperemie notabilă. Aceasta ar fi prima etapă. Ar urma constituirea materialului fibrinoid la nivelul localizării conflictului Atg-Atc în desmogel și desmofibre, așa cum s-a indicat în iconografia precedentă.

Figurile 14, 15 și 16 indică o ectazie venulară. Aceasta evoluînd fără hiperemie, nici arteriolară, nici capilară o interpretăm ca fiind datorită unei resorbții în exces a edemului corelativ, cu formarea și apoi cu resorbția fibrinoidului.

Scanned with OKEN Scanner

Excesul de histiopoliblaste din adventiția venulelor, de acord cu Felix Marchand și cu L. Aschoff, se poate interpreta ca o mobilizare a reperelor de elemente de origine mezenchimală, adică de RHi.

Celulele Anicikov, pe care le considerăm ca o varietate particulară și locală de histiocite (fig. 3 și 4) arată cît de intensă și diversă poate fi mobilizarea histiocitară.

Fiziopatologic credem că nu s-a acordat destulă importanță acestui edem miopericardic în explicarea insuficienței cardiace la reumatici. E adevărat însă că trebuie preparate histopatologice fără dilacerări, adică fără artefacte. În plus, edemul calitativ distinct al exsudatului reumatic interstițial și, poate, prin amestecul de protide plus fibrinoid, permite o colorare difuză, dar suficient de demonstrativă a edemului coagulat astfel.

Este greu de precizat, deocamdată, dacă este un amestec fibrinoid (ca protid histiogen) cu serozitate și protide provenite din hemocapilare sau dacă este doar un fibrinoid relativ foarte diluat, cu aspect de edem fibrinoid. Rămîne ca electronmicroscopia și alte metode moderne să permită elucidarea satisfăcătoare și a acestui punct.

Limfocapilarele nu au fost deloc aduse în discuție, după documentarea de care dispunem pînă în prezent, deși edemul miopericardic se vede a fi important și pentru morfogeneza leziunilor și pentru tabloul clinic.

Excesiva dilatare a venulelor și lipsa unor ectazii a limfocapilarelor credem că se poate atribui imposibilității resorbției macromoleculelor de protide patologice pe calea limfaticelor. Aceasta în asociere, bineînțeles cu staza venoasă terminală a cardiacilor. Numai că nu toate venulele din figurile 14, 15 și 16 sînt pline cu hematii, căci unele nu arată decît serozitate în lumenul lor.

BIBLIOGRAFIE

BAGGENSTOSS A. H., SAPHIR OTTO — Rheumatic disease of the heart, Spez. Pathologie f. d. klinische u. pathol. Praxis. (trad. în germană), Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1961.

BURGHELE TH., THEODORESCU B. și colab. — Considerazioni sui 20 casi operati di pericardite costrittia, *Minerva Med*, 1957, vol. XLVIII, p. 1 331—6.

CĂRPINIȘAN C. și colab. — Etiologia pericarditelor constrictive, *Med. interna (București)*, 1958, vol. X, p. 114.

CRĂCIUN E. C. — Probleme patomorfice și patobiotice în problema bolilor reumatice și colagenozelor, Lucrările Congresului național de științe medicale din 5—11. V. 1957, Comunicările Secțiunii de medicină internă și chirurgie, Ed. Acad. R.P.R., 1957.

CRĂCIUN E. C. — Aparatul cardio-vascular în boala reumatismală, Morfopatologia aparatului cardio-vascular, Ed. Acad. R.P.R., București 1959.

CRĂCIUN E. C. — Reuniunea de morfologie, Cluj, 1961.

CRĂCIUN E. C. și colab. — Les lésions histologiques de la maladie de Bouillaud ; leur valeur biologique, *Ann. Anat. path.*, 1933, vol. X, nr 2.

CRĂCIUN E. C. — The morphogenetical role of polyblasts in rheumatic lesions, *Acta morph. Acad. Sci. hung.*, 1959, suppl. VIII, p. 40—41.

CRĂCIUN E. C., STOENESCU P. — Sur la symphyse péricardique totale d'origine rhumatismale, *Soc. Med. Hôp. București*, 1933.

CRĂCIUN E. C., PAMBUCCIAN GR., GEORGESCU L. — Modificările substanței fundamentale în diferite condiții patologice, *Morfol. norm. și pat.*, 1962, vol. VII, nr. 4, p. 363—372.

CLAWSON B. J. — Relation of the „Anitschkow myocyte" to rheumatic inflammation, *Arch. Path.*, 1941, nr. 32, p. 760—763.

Scanned with OKEN Scanner

DARRÉ H., ALBOT G. — Contribution à l'étude histologique du rhumatisme cardiaque aigu. Lésions aiguës du péricarde, de l'endocarde et de leur tissu de soutien, *Arch. Anat. path.*, 1929, nr. 6, p. 465—480.
DAVIDOVSKI I. V. — Patologhiceskaia anatomia i pathoghenez zabolevanii celoveka, Medghiz, Moscova., 1938.
EHRLICH J. C., LEPAN E. — The Anitschkow „myocyte", *Arch. Path.* (*Chicago*), 1939, nr. 28, p. 361—370.
ILIESCU C. C., TEODORESCU TH. — Pericardita exsudativă cronică cu pahiepicardita constrictivă, *Rev. cardiol.*, Ed. Acad. R.P.R., București, 1955.
ILIESCU C. C. — Aspecte clinice și indicații terapeutice în pericarditele constrictive, *Rev. Cardiol.* Ed. Acad. R.P.R. București, 1955.
LENNERT K. — Cytologie u. Lymphadenitis, Henke-Lubarsch-Rössle-Uehlinger, vol. I, Ed. Springer, 1961.
MAZEI I. I., SEMENOVICI I. K., BOGOSLOVSKI V. R. — *Sovetsk. Med.*, 1952, nr. 8, p. 13.
NESTEROV — Raport la Congresul de medicină internă, București, 1957.
PAPADOPOL S. și colab. — Forme latente de boală reumatismală, *Viața Med.*, 1957, vol. IV, nr. 2, p. 3—13.
SAPHIR OTTO — Non-rheumatic diseases of the heart. In : Spez. Pathollogie f.d. klinische u. pathol. Praxis, (trad. în germană), Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1961.
STAEMMLER M. — Herz u. Gefässe, Berlin, 1954.
TEODOREANU T., PETRESCU R., CIOACĂ F. — Despre asocierea pericardită constrictivă-valvulopatie, *Med. interna* (București), 1960, vol. XI.
THEODORESCU B., BURGHELE TH. și colab. — Considerații asupra tratamentului și rezultatului operației în pericardite constrictive, Sesiunea științifică I.M.F., București, 1956, p. 383.
THEODORESCU B., BURGHELE TH., SIMICI P., DIMITRIU D., VLAD C., CRIVDA S. — Considerații asupra tratamentului chirurgical în pericardita constrictivă : Reuniunea de cardiologie, București, 1955.
ZAMFIR C., TURCU E., CIOBANU V., CIOBANU GH. — Considerații asupra evoluției și tratamentul pericarditelor și miocarditelor reumatismale, *Med. internă* (București) 1961, vol XIII, p. 378—388.

REZUMAT

Pericardita, la reumatici, este histopatologic specifică prin histiopoliblastoză și prin edenul cu exces de protide patologice de tipul fibrinoidului. Acest material exsudativ, pe de o parte, atrage un exces de asemenea celule capabile enzimatic să-l metabolizeze. Pe de altă parte, se poate colageniza direct, fără a mai trece prin etapa granulomatoasă. În continuare se poate calcifica fără o prealabilă hialinizare.

Pericardita reumatismală este în linii mari identică miocarditei (fibrinoid, histiopoliblastoză etc.), dar diferă prin unele trăsături proprii (scleroza acelulară, calcificarea). Aceste deosebiri traduc specificul de organ și țesut conjunctiv relativ mult mai lax în epicard. Leziunile pericarditei reumatice sînt de tip difuz, cu noduli foarte rari, pe materialul nostru.

Comparația cu leziunile nodulare și nefocale (nenodulare) din miocard este cu totul expresivă în acest sens. Ambele localizări tind să se explice prin asemenea deosebiri morfofuncționale pe plan normal și patologic.

Edemului pericardic și miocardic îi revine un rol important în constituirea leziunilor specifice din pericard, culminînd cu obliterarea spațiului pericardic.

Arteriolele nu arată obligatoriu leziuni fibrinoide sau distrofice. Venulele prezintă doar o ectazie, cu sau *fără* acumulare de hematii (resorbție crescută ?) și cu exces de celule adventițiale de tip histiocitar. Hemocapilarele *fără* hiperemie oferă excesul de lichid corespunzător edemului difuz și relativ mai intens în epicard. Limfocapilarele nu participă vizibil.

РЕЗЮМЕ

У ревматиков перикардит является гистопатологически специфичным благодаря гистиополибластозу и отеку с избытком патологических протидов фибриноидного типа. С одной стороны, этот экссудативный материал привлекает в избытке подобные клетки, способные его метаболизировать посредством энзимов. С другой стороны, возможна непосредственная коллагенизация без прохождения через гранулематозный этап. Далее может произойти кальцификация без предварительной гиалинизации.

В общих чертах ревматический перикардит идентичен миокардиту (фибриноид, гистиополибластоз и д .), однако, он различается благодаря ряду особых характе-

Scanned with OKEN Scanner

ристик (неклеточный склероз, кальцификация). Эти различия отражают специфичность органа и значительно более дряблую соединительную ткань в эпикарде. Поражения ревматического перикардита соответствуют диффузному типу, с весьма редкими узелками на нашем материале.

В этом отношении сопоставление с узелковыми и неочаговыми (неузелковыми) поражениями является весьма показательным. Повидимому, обе локализации можно объяснить подобными морфофункциональными различиями в нормальном и патологическом плане.

Отек перикарда и миокарда играет важную роль в образовании специфических поражений перикарда, заканчиваясь закупоркой перикардного пространства.

Фибриноидные или дистрофические поражения не наблюдаются в обязательном порядке на артериолах. На венулах отмечается только эктазия со скоплением эритроцитов или без такового (повышенная резорбция?) и с избытком адвентициальных клеток гистиоцитарного типа. Гемокапилляры, без гиперемии, характеризуются избытком жидкости соответствующим стертому отеку, относительно более интенсивному в эпикарде. Видимо, лимфокапилляры не принимают участия в процессе.

ABSTRACT

Pericarditis in rheumatic patients is histopathologically characterized by histiopolyblastosis and by oedema with an excess of pathologic proteins of the fibrinoid type. On the one hand, this exudative material attracts an excess of cells, able to metabolize it enzymatically. On the other hand, it may suffer collagenose transformation directly, without passing through the granulomatous stage. Furthermore, it may calvify without previous hyalinization.

Along general lines rheumatic pericarditis is identical to myocarditis (fibrinoid, histiopolyblastosis etc) but differs by certain traits (acellular sclerosis, calcification). These differences are specific of the organ and of the relatively more lax connective tissue of the epicardium. Rheumatic pericarditis lesions are of a diffuse type, with large nodules, in the material of the authors.

Comparison with the nodular and non-focal lesions (non-nodular) in the myocardium is expressive in this sense. Both localizations tend to be accounted for by such morpho-functional differences, at normal and pathologic level.

Pericardial and myocardial oedema plays an important role in the formation of specific lesions of the pericardium, culminating in obliteration of the pericardial space.

The arterioles do not obligately present fibrinoid or dystrophic lesions. The venules show only ectasis, with or without accumulation of red blood cells (increased resorption?) and excess adventitial cells of the histiocytic type. The hemocapillaries, without hyperemia, offer the excess of fluid corresponding to the diffuse and relatively more intense oedema in the epicardium. No visible participation of the lymphocapillaries can be observed.

RÉSUMÉ

La pé icardite des rhumatiques est histopatologiquement spécifique par l'histiopolyblastose et par l'oedème à excès de protides pathologiques du type du fibrinoïde. Ce matériel exsudatif, d'une part, attire un excès de pareilles cellules capables, du point de vue enzymatiqueux, de le métaboliser. D'autre part, il peut se collagéniser dirctement, sans passer par l'étape granulomateuse. Il peut ensuite se calcifier sans une hyalinisation préalable.

La péricardite rhumatismale est en grandes lignes identique à la myocardite (fibrinoïde, histiopolyblastose, etc), mais elle en diffère par quelques traits spécifiques (sclérose acellulaire, calcification). Ces différences expriment le spécifique d'organe et de tissu conjonctif relativement beaucoup plus lâche dans l'épicarde. Les lésions de la péricardite rhumatique sont, dans notre matériel, de type diffus, avec des nodules très rares.

La comparaison avec les lésions nodulaires et non — focales (non-nodulaires) du myocarde est absolument expressive en ce sens. On tend à expliquer les deux localisations par de pareilles différences morpho-fonctionnelles sur le plan normal et pathologique.

L'oedème péricardique et myocardique a un rôle important dans la constitution des lésions spécifiques du péricarde, culminant avec l'oblitération de l'espace péricardique.

Les artérioles ne présentent pas obligatoirement de lésions fibrinoïdes ou dystrophiques. Les veinules présentent seulement une ectasie, avec ou sas accumulation d'hématies (resorption accrue?) et avec excès de celulles adventitielles de type histiocytaire. Les capilaires sanguins, sans hyperémie, offrent l'excès de liquide correspondant à l'oedème diffus et relativement plus intense dans l'épicarde. Les capillaires lymphatiques ne participent pas visiblement.

Scanned with OKEN Scanner

DIE PATHOPHYSIOLOGIE DER FALLOT'SCHEN TETRALOGIE WÄHREND UND NACH DER RADIKALOPERATION

von

E. DERA und *B. LÖHR* *

Die pathologische Anatomie der Fallot'schen Tetralogie ist heutigentags genügend geklärt. Über die Technik der Radikaloperation und über die dabei unerlässliche Anwendung von Herz-Lungenmaschinen ist in der Literatur des öfteren berichtet worden. Man möchte meinen, dass damit die Voraussetzungen gegeben wären, um die chirurgische Korrektur der Tetralogie sogleich und vielenorts erfolgreich vorzunehmen. Das ist indes nicht der Fall. Nichts vermag die Schwierigkeiten der Bemühungen deutlicher wiederzuspiegeln als unsere eigene Statistik, die die Verbesserung der Operationsresultate durch die im Laufe von 3 Jahren gewachsene Erfahrung (Tabelle I) und die Abhängigkeit der Ergebnisse vom pathophysiologischen Schweregrad des Leidens (Tabelle II) vor Augen führt. Woran liegt es, dass sonsthin exzellenten Operationsgruppen die Korrektur der Fallot'schen Tetralogie nicht so gelingt, wie es die Operateure sich wünschen, und die weiteren fachlichen und nichtärztlichen Kreise erhoffen? Die Beantwortung ist nicht einfach, weil die Antwort nicht etwa nur auf die Aufdeckung eines einzelnen, besonders ins Gewicht fallenden „Tricks" hinausgehen kann, sodern eine Vielzahl von Einzelfaktoren bedenken muss. Will man diese ordnen und verstehen, so kann dies nur unter pathophysiologischen Gesichtspunkten geschehen. Wir werden im Folgenden versuchen, uns in diesem Sinn wesentlich erscheinende Gesichtspunkte herauzustellen. Deren Unabhängigkeit voneinander ist scheinbar. Sie alle sind direckt oder indirekt durch die spezielle Pathophysiologie der Fallot'schen Tetralogie bedingt.

* Aus der chirurgischen Klinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. (Direktor: Dr. E. Derra)

Scanned with OKEN Scanner

Für den Chirurgen lassen sich in grossen Zügen fünf zeitliche Etappen, deren gesonderte Betrachtung die Übersicht erleichtert, abgrenzen. Die erste Phase reicht von der Narkoseeinleitung bis zum By-pass-Beginn. Der zweite Abschnitt erstreckt sich bis zur Beendigung des Herzstillstandes, der dritte bis zum Operationsende. Eine vierte Etappe liegt in den ersten 24 postoperativen Stunden. Vom 2 bis zum 5. Tage nach dem Eingriff ergeben sich unter Umständen nochmals anderswertige Komplikationen (5. Etappe).

Tabelle I

Zusammenstellung der 132 seit 1959 radikal operierten Fallot'schen Tetralogien und Pentalogien, aufgeteilt nach Arbeitsjahren

Arbeitsjahr	Gesamtzahl der radikal operierten Fälle	Mortalität
1959/60	37	16 (43 %)
1960/61	40	24 (60 %)
1961/62	65	10 (19 %)

Tabelle II

Aufteilung der im Berichtsjahr 1961/62 operierten 55 Patienten nach Schweregraden im Sinne von *Grosse-Brockhoff* und *Loogen*

Schweregrad	Anzahl der operierten Kranken	Mortalität
I	1	0
II	3	0
III	22	3
IV	29	7

Die erste Etappe hat zur Aufgabe, den Kranken ohne Schock bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation zu bringen. In diesem Zeitbereich können bereits Fehler unterlaufen, und zwar besonders leicht bei Narkose, Blutstillung und Blutersatz. Die Anaesthesie soll leicht sein, um jede kardiale Depression zu verhindern. Die Blutstillung hat exakt und Schritt für Schritt so zu erfolgen, dass stärkere und vor allem plötzliche Blutverluste nicht auftreten. Der Blutersatz muss sofort erfolgen, wobei die Zitratneutralisation durch Kalzium bereits für jeweils 100 ccm transfundierten Blutes vorzunehmen ist. Die Beachtung dieser Faktoren berücksichtigt die Labilität der Herzleistung und die strikte Notwendigkeit der Erhaltung des Gesamtblutvolumens, also pathophysiologischer Besonderheiten der Tetralogie. Es ist der kleinere Fehler in diesem Zeitabschitt zu langsam als mit eine gewissen Grosszügigkeit vorzugehen.

Der zweite Abschnitt beginnt mit der Einschaltung der Herz-Lungenmaschinenarbeit. Die Maschinenleistung soll, ähnlich wie bei anderen Fehlern, etwa 2,4 1/min/m² Körperoberfläche betragen. Man kann zu Beginn der Perfusion hiermit wegen der grossen Viskosität des Patientenblutes in Schwierigkeiten kommen. Wir empfehlen deshalb, die Füllung der Herz-Lungenmaschine nur zur Hälfte mit Blut, zur anderen Hälfte mit niedermolekularem Dextran vorzunehmen. Diese Mischung lässt man im partiellen By-pass für etwa 3 bis 5 Minuten mit dem Patientenblut sich vermenge. Bei diesem Modus stehen einer adäquaten Gesamtperfusion im allgemeinen keine Schwierigkeiten entgegen. Eine Sorge kann lediglich noch der Umgehungskreislauf, anatomisch vereinfacht

Scanned with OKEN Scanner

auch als Bronchialkreislauf bezeichnet, bereiten. Bei Tetralogieträgern des Schweregrades III und IV beträgt er ca. 20 bis 30% des gesamten Perfusionszeitvolumens. Diese Menge ist von dem aus der Maschine zum Patienten geförderten Zeitvolumen abzuziehen, falls man eine einigermassen korrekte Vorstellung von der Höhe des effektiven Perfusionsvolumen haben will. Es ergibt sich daraus zwingend, das Perfusionsvolumen nicht unter 2,4 l/min/m² Körperoberfläche anzusetzen. Bei einem Umgehungskreislauf von 50 bis 70% — wir haben derartige Zeitvolumina gemessen-—- hilft ein hohes oder gar überhöhtes Perfusionsvolumen nicht mehr aus dem Dilemma. Es muss solchenfalls die Hypothermie zusätzlich herangezogen werden. Sie wird mittels Wärmeaustauscher über die Herz-Lungenmaschine gesteuert. Gewöhnlich reicht eine Senkung der Bluttemperatur bis zu 24° aus. Bei schwersten Erkrankungsgraden kommt man nicht umhin, die Bluttemperatur bis zu 18 oder gar 12° C zu vermindern. Wir diskutieren in diesem Zusammenhang nicht, wie weit der kältebedingte Zuwachs der Blutviskosität eine abnorme Perfusionsbedingung hinsichtlich der Durchströmung des Gesamtorganismus entstehen lässt. Für den Operateur ist die enorme Viskositätserhöhung ein grosser Vorteil, da sie trotz unreduzierten Perfusionsvolumens eine bedeutende Verminderung des Umgehungskreislaufes bedingt.

Mit der Hypothermie wird ein weiterer, erheblicher Vorteil gewonnen, nämlich der kältebedingte Schutz des Myokards vor den nachteiligen Folgen der meist unumgänglichen Koronarischämie. Es ist einstweilen nicht ausreichend geklärt, warum das Herz der Tetralogie besonders empfindlich gegenüber Ischämie ist. Hinsichtlich der metabolischen Belastung besteht, wie wir es bei Untersuchung der Stoffwechselprodukte und der Blutgase im Koronarvenenblut fanden (*Löhr*, *B.* und Mitarbeiter), kein entscheidender Unterschied etwa zum Ventrikelseptumdefekt. Zu erwägen ist eine inadäquate Funktionsreserve des linken Ventrikels gegenüber der postoperativen Aufgabe (*Meessen* und *Schoenmakers*). Wir können keine bündige Auskunft auf die Frage geben, welche Faktoren im einzelnen diese bedingen könnten. Die postoperative Linksinsuffizienz spielt bei der Tetralogie jedoch zweifellos eine Rolle, wie es noch ausgeführt werden wird. Unsere Untersuchungen zur hypothermen Kardiopleigie haben die auch für Tetralogie bedeutsame Tatsache aufgezeitg, dass eine ungleichmässige Herzmuskelunterkühlung nur durch Koronarperfusion vermieden werden kann. Vor der alleinigen Applikation von Eis in das Perikard raten wir ab. Schliesslich und endlich lässt die Unterkühlung bei sachgemässer Durchführung Kammerflimmern entstehen, das es ermöglicht, einen grossen Teil der intrakardialen Chirurgie ohne Aortenabklemmung durchzuführen. Dadurch entsteht freilich ein neues Risiko, d.h. die Gefährdung durch den Umgehungskreislauf. Bei Anwendung einer allgemeinen Hypothermie unter 28° C und ebenso bei isolierter Anwendung einer Hypothermie für den Herzmuskel kommt es zu einer klinisch schwer erkennbaren und zeitlich kaum vorauszubestimmenden Herzinsuffiziens. Wir möchten unter Insuffizienz dabei den Zustand verstanden wissen, in dem das Herz seinen Inhalt nicht mehr gegen den durch die Herz-Lungenmaschine aufgebrachten Perfusionsdruck in die

Scanned with OKEN Scanner

Aorta hin auswerfen kann. Da der über die Aorta erfolgende Blutstrom zum Umgehungskreislauf ungehindert bleibt, sein Abstrom aber durch Herzinsuffizienz behindert ist, entsteht ein deletäres Missverhältnis. Es führt zur Ansammlung von Blut in den Lungen und besonders im linken Herzen. Lungeninfarzierung verschiedenster Schweregrade ist die eine Folge, die sich in Abhängigkeit von der Dauer und von dem Ausmass des verhängnisvollen Blutstaues rasch oder erst nach Stunden klinisch in ihren Folgen offenbart. Eine Überdehnung des durch Kälte mehr oder minder insuffizienten Herzens ist die andere. Beide Komplikationen vermeidet man einigermassen sicher mit einer Drainage des linken Herzens. Wir weisen darauf hin, dass eine Drainage des linken Herzens durch Abknickung, Ansaugen, schlechte Plazierung usw. sehr leicht illusorisch werden kann. Nur stete Kontrolle hilft vermeiden, dass die so wichtige Entlastung des linken Herzens nicht versagt. Als Einlageort der Wahl empfehlen wir die Spitze des linken Ventrikels oder den linken Vorhof bezw, die rechte obere Lungenvene. Die Benutzung des linken Herzohres kann gerade bei der Tetralogie schwierig sein. Ausserdem liegt der hier eingeführte Katheter zu leichin unmittelbarer Nachbarschaft des Operationsgebietes.

Ohne auf die Technik der Operation selber einzugehen, soll dennoch die Pathophysiologie der Tetralogie hinsichtlich der Korrektur und ihrer Folgen an dieser Stelle erörtert werden. Man kann es als wesentliches Merkmal des voll ausgebildeten Leidens bezeichnen, dass das Herzzeitvolumen praeoperativ niemals vollständig durch den Ausflusstrakt des rechten Herzens gelaufen ist. Nach Verschluss des Ventrikelseptumdefektes strömt das gesamte, dem rechten Herzen zufliessende Blut durch die Lungen ab. Die operative Korrektur ist aber erst dann geglückt, wenn das rechte Herz das Blut wirklich ohne wesentlichen Widerstand in die Lungen hinein auszuwerfen in der Lage ist. Bleibt eine zu grosse Reststenose im rechten Ausflussbahnbereich zurück, ist die Korrektur damit nicht nur schlecht. Der geschaffene Zustand ist darüber hinaus mit dem Leben meist nicht vereinbar. Eine von *Kirklin* aufgefundene Regel lautet, dass nach der Korrektur der Druck im rechten Herzen nicht mehr als 60 % vom Druck des linken Ventrikels betragen darf. Liegt der Druck höher, steigt die Mortalitätserwartung von 15 % auf 50 % an. Die Mortalität von 50 % besagt, dass einige Patienten trotz schlechter Korrektur immerhin überleben. Diese interessante Tatsache weist auf die Abhängigkeit einer postoperativ zum Tode führenden Herzinsuffizienz von weiteren Faktoren hin, unter denen Herzstillstand und Ventrikelüberdehnung bereits genannt wurden und von denen die Verletzung grosser Koronaräste und unzweckmässige Ventrikulotomie ergänzend anzugeben sind (*Derra* und Mitarbeiter).

Die dritte Phase bereitet keine Schwierigkeiten, wenn alle zuvor genannten Besonderheiten der Pathophysiologie berücksichtigt waren. Unter warmen Koronarperfusion gewinnt das einwandfrei entlastete Herz seinen Tonus zurück und kann schliesslich defibrilliert werden. Nach Verschluss der Ventrikelinzision wird der By-pass langsam reduziert, bis zuletzt keine maschinelle Unterstützung des Herzens mehr erforderlich wird. Über die Dekanülierung braucht kein Wort verloren zu werden. Das Augenmerk der Operationsgruppe konzentriert sich auf

Scanned with OKEN Scanner

zwei andere nunmehr wichtige Punkte, auf die Blutung und Blutstillung einerseits, den Blutersatz und die gerinnungsfördernde Therapie andererseits. Um Wiederholungen zu vermeiden, sei nur der letzte Punkt beleuchtet! Die Neutralisation des Heparins kann die gewünschte Gerinnungsfähigkeit des Blutes unter Umständen nicht wieder erlangen lassen. Lassen Titrationsteste an der Neutralisation des Heparins keinen Zweifel, so muss mit einer Fibrinolyse gerechnet werden. Meist zwingt der kritische Zustand zum Handeln, ohne dass man ein vollständiges Koagulogramm abzuwarten vermag. Uns hat sich in derartiger, wenn auch seltener, dann aber dramatisch auftretender Situation bewährt, zuerst Epsilonaminokapronsäure, dann Fibrinogen und die Gerinnungsfraktionen Faktor VII und VIII zu geben. In dieser Zeit bleibt der Thorax offen und der Operateur stillt Blutpunkt für Blutpunkt. Diese Mühe lohnt sich, weil durch ein derartiges Vorgehen sich der tödliche Verlust eines Patienten durch Blutungsübel nahezu vollständig hintanhalten lässt.

Während der Blutstillung und des Thoraxverschlusses sind Blutgaskontrollen, die durch die Bestimmung saurer Stoffwechselprodukte einen indirekten Schluss auf das Herzzeitvolumen zulassen, sehr zweckmässig. Es gehört zu den Eigenarten der Tetralogie, dass die Patienten unmittelbar nach Perfusionsbeendigung erheblich übertransfundiert werden müssen. Ein rechter Vorhofdruck bis zu 25 mm Hg kann ohne weiteres notwendig werden. Eine schlüssige Erklärung für dieses Verhalten steht im Augenblick aus. Uns erscheinen die veränderte Viskosität des Blutes bei unverändert pathologischem Gefässbett, die bedeutsame Veränderung von Druck und Widerstand als das zentrale Blutvolumen beeinflussende Grössen und die relative Insuffizienz des rechten Herzens ausreichend zur Deutung. Die Übertransfusion kann bei Erwachsenen bis zu 2 Litern betragen. Die gleichzeitige Vermeidung einer metabolischen Azidose durch Alkalisierung schaltet einen weiteren, auf die Herzleistung ungünstig wirkenden Faktor aus. Die Blutgasanalysen geben in dieser Zeitphase ferner Auskunft darüber, ob die Spontanatmung ausreichend ist. Notfalls muss sofort eine Tracheotomie zur nachfolgenden künstlichen Beatmung getätigt werden.

Die vierte Phase ist durch die Sorge um eine eventuelle anhaltende Nachblutung, mehr aber um einen möglichen ernsthaften Blutdruckabfall gekennzeichnet. Die zur Bekämpfung der Nachblutung erforderlichen Schritte sind bereits besprochen. Eine anhaltende Nachblutung verlangt, dass immer wieder geprüft wird, ob nicht eine chirurgisch induzierte Blutungsquelle anzunehmen ist. Die Rethorakotomie ist mit einem erstaunlich kleinen Risiko verbunden, wenn sie rechtzeitig durchgeführt wird. Ernster ist der permanente Blutdruckabfall in dieser Zeitspanne. Bei kontrolliertem Blutersatz, also unter Ausschluss eines Volumenmangels, liegt so gut wie immer ein myogenes Versagen vor. Dessen Ursachen sind bereits erwähnt worden. Digitalis hilft in dieser Situation viel, aber nicht immer ausreichend. Bei einem ungenügenden Effekt desselben verabreichen wir intravenös Adrenalin und Hypertensin. Mancher Kranke ist so noch zu retten.

Die fünfte Phase ist identisch mit der Bemühung, den Blutdruck auf ausreichender Höhe zu halten und die Suffizienz der Spontanatmung

Scanned with OKEN Scanner

zu kontrollieren. Gelegentlich kommt es zur Oligurie. Sie ist fast ausnahmslos ein Zeichen verminderter Herzleistung. Bedenkliches Anzeichen ist ein progredientes Absinken der arteriellen Sauerstoffspannung. Sie ist anfänglich auf die bei diesen Kranken immer bestehende Diffusionsstörung und Verteilungsstörung der Lungen zu beziehen. Ihre Progredienz zeigt aber einen unheilvollen Circulus vitiosus auf, dessen wesentliche Ursache ein Linksherz-Versagen ist. Dessen Erkennung gelingt durch die Blutdruckkontrolle nicht früh genug. Blutgasanalysen sind aufschlussreicher. Nach unserer Erfahrung sind die Patienten verloren, wenn die Myokardstimulierung durch Andrenalin, sowie die künstliche Beatmung mit 60%-igem Sauerstoff nicht rechtzeitig begonnen werden. Es erscheint wegen der zu diesem Zeitpunkt fast immer zu beobachtenden Herzdilatation übrigens ratsam, die Perikardinzision bei Patienten mit Tetralogie nicht zu verschliessen.

Selten treten nach geglückter Meisterung aller Gefahren postoperativ am 5. bis zum 14. Tage plötzliche Blutungen auf. Sie erfolgen aus einer noch offenen Tracheotomiewunde, aus der Nase und dem Mund oder aus dem Magen un Darm. Geringfügige Verletzungen der Schleimhaut oder Magenschleimhautulzerationen spielen zweifellos eine Rolle. Der auf Grund der Pathophysiologie des Grundleidens immer noch bestehende Mangel an den Gerinnungsfaktoren VII und VIII hat aber hierbei ein nicht zu unterschätzendes Gewicht. Manifestieren sich solche Haemorrhagien, führt eine Substitutionstherapie meistens ohne andere Massnahmen zum Erfolg und hilft die mitunter recht beunruhigend auftretende Komplikation zu beheben.

LITERATUR

DERRA E., LOHR B., ROTTHOFF F. u. EL M. — FIKY — *Dtsch. Med. Wschr.*, 87 (1962) 768.

GROSSE-BROCKHOFF F. 9. — Tg. Europ. Vereinigung f. Herz- und Gefässchirurgie (1960).

KIRKLIN, J. W. — *Ann. Surg.* 152 (1960), 485.

LOHR, B., FERBERS E., GLEICHMANN, U. PULVER, H. G. RINGLER W., SATTER. P. SATTER, P. SCHMITZ TH., SYKOS H H. J. und ZINDLER M. — *Thoraxchirurgie*, 9 (1961), 280.

MEESSEN H. und J. SCHOENMACKERS — 9. Tg. Europ. Vereinigung f. Herz- und Gefässchirurgie (1960).

REZUMAT

Vedere de ansamblu asupra problemelor fiziopatologice speciale, care apar în timpul şi după operaţia radicală pentru tetralogie Fallot. Recunoaşterea şi stăpînirea lor sînt pe lîngă capacitatea tehnico-operatorie, cheia succesului terapeutic. Pentru un începător este derutant intervalul relativ lung de timp care se scurge între cauza şi efectul complicaţiilor şi care se instalează în caz de nerespectare a legilor fiziopatologice. De aceea, descrierea interrelaţiilor funcţionale a fost împărţită în 5 etape, care corespund evoluţiei clinice a fenomenelor. Prin aceasta, autorii urmăresc să destrame amestecul de cauze reale şi aparente, precum şi cel al efectelor consecutive, care prea uşor pretează la erori sau diverse speculaţii. O atenţie deosebită se acordă insuficienţei cardiace, complicaţiilor pulmonare, precum şi accidentelor posttransfuzionale.

Scanned with OKEN Scanner

РЕЗЮМЕ

Общий обзор специальных патофизиологических вопросов, возникающих в течение и после радикальной операции по поводу тетрады Фалло. Их опознание и мастерство, наряду с операционно-техническими способностями, являются залогом терапевтического успеха. Начинающие вводятся в заблуждение относительно продолжительным промежутком времени, протекающим между причиной и эффектом осложнений, возникающих в случае несоблюдения патофизиологических закономерностей. Поэтому описание функциональных взаимосвязей было разделено на 5 этапов, соответствующих клиническому развитию явления. Таким образом, авторы пытаются разобщить смесь фактических и кажущихся причин, а также последующих эффектов, которые слишком легко поддаются заблуждениям или ведут к спекуляциям. Особое вимание уделяется сердечной недостаточности, легочным и посттрансфузионным осложнениям.

ABSTRACT

A general outlook on the special physiopathologic problems that appear during and after the radical operation for Fallot's tetralogy. A close knowledge and control of these aspects, together with technical and operative skill, are the keys to therapeutical success. For the beginner, the relatively long interval between the cause and effects of complications which occur when the physiopathologic laws are not obeyed is misleading. For this reason. description of the functional interrelations is divided into five parts, corresponding to the clinical evolution of the phenomena. In this way the authors try to make clear the mixture of actual and apparent causes, and consecutive effects, which readily lend themselves to errors speculations. Particular attention is paid to cardiac insufficiency, pulmonary complications and post transfusion accidents.

RÉSUMÉ

Le travail représente une vue d'ensemble sur les problèmes physiopathologiques spéciaux qui apparaissent pendant et après l'opération radicale pour la tétralogie de Fallot. Leur identification et leur domination constituent, outre la capacité technique-opératoire, la cléf du succès therapeutique. Ce qui est déroutant pour celui qui est au début de la carrière médicale c'est le laps de temps relativement long entre la cause et l'effet des complications, qui s'installent si les lois physiopathologiques ne sont pas respectées. C'est pourquoi la description des corrélations fonctionnelles a été divisée en 5 étapes, qui correspondent à l'évolution cliniqus des phénomènes. Les auteurs tentent de cette manière à déméler le mélange de causes réelles et apparentes, ainsi que celui des effets consécutifs, qui prêtent trop facilement à des erreurs ou à divers spéculations. On accorde une attention particulière à l'insuffisance cardiaque aux complications pulmonaires et aux accidents post-transfusionnels.

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNEA POTASIULUÌ ASUPRA UNDEI *T* ANORMALE

Acad. *I. ENESCU*, dr. *V. TACU*, dr. *A. ARGHIR*, dr. *M. COSMA* *

Rezultatele cercetărilor autorilor, privitoare la influența potasiului asupra segmentului *ST* și undei *T* anormale nu sînt concordante.

E. Sharpey-Schafer (citați de 3 și 4), studiind cel dintîi acțiunea potasiului asupra undelor *T* anormale, a discutat posibilitatea precizării cauzelor modificărilor patologice ale undei *T* cu ajutorul testului cu potasiu.

E. Sharpey-Schafer și E. Goldberger (citați de 4) au constatat că, în suprasolicitarea ventriculului stîng (preponderență ventriculară stîngă), unda *T* negativă în D_1 și $V_4 - V_6$ devine pozitivă în majoritatea cazurilor, dar uneori rămîne neschimbată sau negativitatea se poate accentua. Repozitivarea după administrare de potasiu a undei *T* negative din suprasolicitarea ventriculului stîng a fost numită de către unii autori „efect Sharpey-Schafer" (citat de 3). Această repozitivare însă n-a fost confirmată de alți autori. Tot după Scharpey-Schafer hiperkaliemia accentuează negativitatea undei *T* în infarctul miocardic. În ischemia ventriculară amplitudinea undei *T* negative diminuează, evoluînd spre pozitivare după administrare de potasiu. Același fapt a fost constatat și în pericardite.

După H.Dodge și colab. (citați de 4), potasiul provoacă o normalizare trecătoare a segmentului *ST* și a undei *T* cînd modificările electrocardiografice sînt de natură funcțională și nu organică. Nu influențează unda *T* din hipertrofia ventriculară, nici pe aceea din infarctul miocardic. După acești autori testul cu potasiu ar putea servi pentru diferențierea afecțiunilor cardiace organice de cele funcționale, cu condiția să se găsească un preparat de K mai puțin toxic, deoarece KCl poate provoca accidente toxice, iar într-un caz a provocat oprirea inimii. După cum observă însă Meissner și colab. dozele de KCl administrate de Dodge erau prea mari (15 g), pe cînd după doze care nu întrec 8 g, tulburările secundare sînt neînsemnate.

* Institutul de medicină, Iași.

Scanned with OKEN Scanner

N.Boyardjian şi colab. (1) au ajuns la concluzia că undele T negative de origine coronariană sau arteriosclerotică îşi accentuează negativitatea după 8 g de KCl, pe cînd undele T negative de altă origine se redresează sau se normalizează.

Meissner, Klepzig şi Reichert (4) au constatat că KCl, în doze de 8 g la bărbaţi şi 7 g la femei, provoacă modificări, atît ale grupului QRS cît şi ale undei T şi segmentului ST. Modificările grupului QRS constau în micşorarea amplitudinii undelor R şi S cu scurtarea duratei lui QRS şi ele se observă, atît la normali, cît şi în stările patologice. Acţiunea K asupra segmentului ST şi undei T anormale este diferită la cei fără leziuni organice faţă de cei cu leziuni organice ale inimii. La cei dintîi se observă, aproape în toate cazurile, o normalizare a segmentului ST şi undei T, pe cînd la cei cu leziuni organice normalizarea este mult mai rară. Dintre bolnavii cu afecţiuni organice, efectul potasiului este mult mai rar întîlnit la cei cu insuficienţă coronariană şi la cei cu suprasolicitarea ventriculului stîng. N-au observat normalizarea lui ST şi T nici într-un caz cînd suprasolicitarea era însoţită de modificări electrocardiografice tipice de hipertrofie ventriculară stîngă. Meissner şi colab. (4) au ajuns la concluzia că testul cu potasiu poate servi pentru diagnostic în sensul că atunci cînd ST şi T nu se normalizează după administrarea de K, se poate afirma că există o afecţiune organică a inimii.

H. Klepzig şi A. Gröschl (2) au găsit că negativitatea undei T din infarcte poate să nu fie influenţată, putînd să se micşoreze sau accentueze.

M. Moscovici şi colab. (5) n-au obţinut nici într-un caz de cardiopatie coronariană normalizarea undei T negative, ci dimpotrivă, accentuarea negativităţii după 7 g KCl. Au observat o redresare sau normalizare a undei T negative în cazurile în care modificările electrocardiografice erau datorite „tulburărilor electrolitice, anoxemice sau disproteinemiei".

H.D.Levine, J.D.Merrill, W.Somerville (citaţi de 3) se întreabă dacă alteraţiile electrocardiogramelor din insuficienţa coronariană nu se explică prin variaţiile raportului $\frac{K_i}{K_e}$ care normal este 30.

Cercetări personale

Am administrat K sub formă de KCl, *per os* în doze de 7 g la femei şi 8 g la bărbaţi dimineaţa pe nemîncate. S-au înscris electrocardiogramele în derivaţiile standard şi precordiale înainte şi la 60, 90 şi 120 de minute după administrarea KCl. Fiindcă modificările cele mai însemnate le-am observat la 90 şi 120 de minute, înscrierile ulterioare s-au făcut numai la 90 şi 120 de minute după administrare de potasiu. KCl în aceste doze a fost bine tolerată, numai cîteva bolnave avînd o senzaţie de greaţă sau cîte un scaun diareic.

Pentru precizarea diagnosticului s-au înscris electrocardiograme şi după efort (Master) cu o zi înainte.

Cercetările au fost făcute pe un număr de 50 de bolnavi.

Electrocardiogramele aveau un aspect normal la 13 bolnavi care sufereau : 9 de hipertensiune arterială, 2 de ateroscleroza aortei şi 2 de nevroză astenică. În 6 cazuri electrocardiograma nu s-a modificat, la

Scanned with OKEN Scanner

3 amplitudinea undei T pozitive a crescut moderat şi în 3 cazuri unda T a căpătat un aspect hiperkaliemic. Într-un caz însă, unda T, care era pozitivă, a devenit puternic negativă (10 mm) în V_2 şi cu aspect ca de infarct (fig.1), iar în V_4 T a devenit difazic $\pm$. S-ar putea ca negativitatea

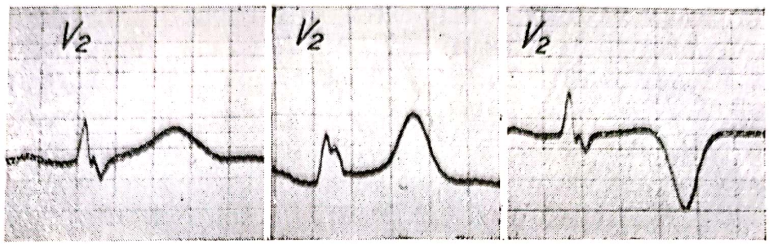


Fig. 1. — V_2 în repaus, după efort şi după KCl.

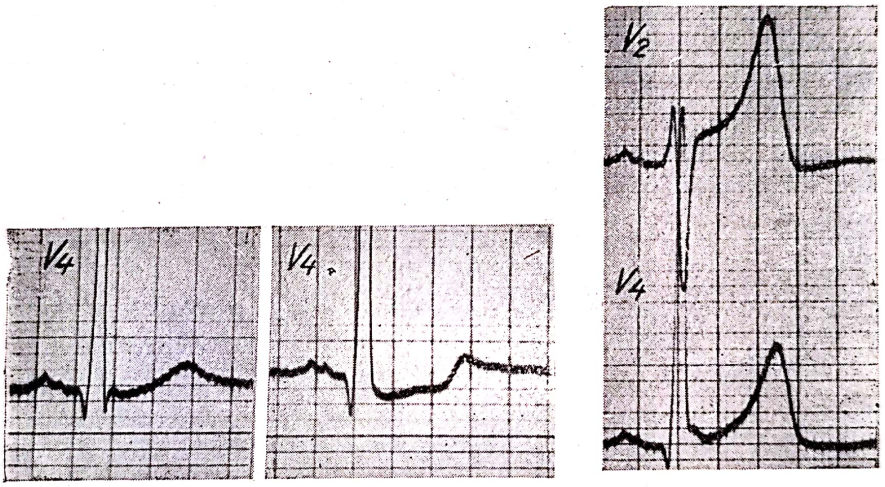


Fig. 2. — V_4 în repaus şi după efort. V_2 şi V_4 după KCl.

terminală în această derivaţie să fie datorită unei unde U negative. Acest bolnav avea inima de dimensiuni normale, tensiunea arterială 190/90 mm Hg şi suferea de ateroscleroza arterei poplitee. Pentru precizarea stării arterelor coronare s-a făcut şi proba de efort (Master dublu), după care nu numai că nu a apărut nici o modificare de insuficienţă coronariană, dar unda T în V_2 a crescut foarte mult, luînd aspect de T hiperkaliemic.

Creşterea amplitudinii undei T după efort este un fenomen fiziologic explicat de unii autori printr-o hiperkaliemie care s-ar produce în timpul muncii musculare, iar de către alţi autori prin creşterea gradientului de temperatură dintre sînge şi masa miocardului. Normal temperatura miocardului este cu 1° mai mare decît a sîngelui şi cînd inima munceşte mai mult, diferenţa de temperatură creşte şi ar echivala ca efect cu hiperemia straturilor subendocardice. În acest caz am obţinut efecte inverse după administrare de potasiu şi după efort şi creşterea amplitudinii undei T după efort nu se poate explica printr-o eventuală hiperkaliemie provocată de efort.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavii cu *electrocardiograme anormale* i-am împărțit, ținînd seama de aspectul electrocardiografic și simptomele clinice în : 1) bolnavi cu insuficiență coronariană difuză cronică, 2) cu leziuni miocardice difuze, 3) cu modificări electrocardiografice de hipertrofie ventriculară stîngă (după criteriile Sokolow-Lyon) și 4) un bolnav cu infarct miocardic vechi, cicatrizat. În grupul cu insuficiență coronariană am cuprins bolnavii care, pe lîngă modificările electrocardiografice, prezentau și alte simptome care pledau în favoarea unei leziuni a coronarelor : dureri anginoase, leziuni ale aortei (ateroscleroză, sifilis, insuficiență aortică), o subdenivelare mai mare a segmentului *ST* după efort și într-o oarecare măsură și pe acei cu o hipertensiune foarte pronunțată.

Unda *T* izoelectrică, difazică *F* sau negativă *nu s-a modificat* sau modificările erau prea puțin însemnate la 5 bolnavi cu *insuficiență coronariană* și la 3 bolnavi cu *leziuni miocardice difuze.*

Amplitudinea undei T pozitive a crescut la 5 bolnavi cu modificări ECG, în repaus sau după efort, de *insuficiență coronariană*, la unul dintr-înșii luînd aspect de *T* hiperkaliemic în V_2 și V_4 (fig. 2).

Acești din urmă 5 bolnavi sufereau : 1 de insuficiență aortică, 2 de hipertensiune arterială foarte pronunțată și dureri constrictive, 1 de tensiune arterială 250/120 mm Hg, ventricul stîng mărit și 1 de tensiune arterială moderat crescută, ventricul stîng mărit și zgomot de galop.

Amplitudinea undei T pozitive a crescut în 6 cazuri în care modificările electrocardiografice puteau fi interpretate ca datorite *leziunilor miocardice.* Modificările electrocardiografice care indicau o suferință a miocardului în aceste 6 cazuri au fost următoarele :

1. $T_I \mp, T_I < T_{IIII}$, T + foarte mic în V_2—V_4, T_0 în V_6.
2. T izoelectric în derivațiile standard și precordiale.
3. T_I +mic, T_{II} și T_{III} —, *T* + mic în V_4, T — mic în V_6.
4. T + mic în derivația standard.
5. T aproape izoelectric în derivația standard și precordialele stîngi.
6. T_I + mic, T_{II} și T_{III} —, T± în V_4, T — în V_6.

Într-unul din aceste cazuri a apărut după K un bloc a-v simplu, provocat sau poate exagerat de K.

Unda T a devenit pozitivă în derivațiile în care era negativă, difazică sau izoelectrică și amplitudinea ei a crescut în derivațiile în care era pozitivă în 5 cazuri de *insuficiență coronariană.* Acești bolnavi prezentau : 1, insuficiență aortică luetică ; 1, un suflu sistolic puternic în focarul aortei ; 1, aspect radiologic de ateroscleroză a aortei și simptome clinice de ateroscleroză cerebrală ; 1, tensiune arterială foarte ridicată și dureri precordiale, iar 1, ateroscleroza aortei (radiologic) și la care proba de efort a provocat modificări electrocardiografice tipice de insuficiență coronariană. Este greu să excludem în aceste cazuri leziunile coronarelor numai după testul cu K.

O pozitivare a undei *T* negative am observat-o și într-un caz cu modificări electrocardiografice de leziuni miocardice difuze. Fiindcă lipseau alte simptome de leziuni cardiace, aortice sau coronariene, modificările electrocardiografice pot fi interpretate ca datorite tulburărilor în metabolismul potasiului.

Scanned with OKEN Scanner

Amplitudinea undei T negative s-a micşorat în 2 cazuri de leziuni miocardice. Potasiul a modificat unda *T* care a rămas însă tot negativă şi se pune întrebarea în ce măsură intervine *K* în negativarea undei *T*. Noi n-am administrat mai mult de 8 g KCl pentru evitarea accidentelor şi ar fi posibil ca doze mai mari să normalizeze unda *T*.

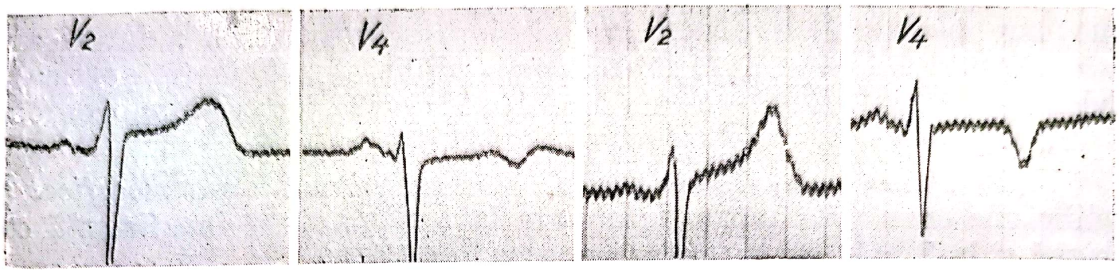


Fig. 3. — V_2 şi V_4 înainte şi după KCl.

Negativitatea s-a accentuat într-un caz de *infarct anterior cicatrizat*, în 2 cazuri de *leziuni miocardice* şi în 2 cazuri de *insuficienţă coronariană*. Accentuarea negativităţii undei *T* s-a produs în D_I şi în precordialele stîngi pe cînd în D_{III} şi V_2 s-a observat un efect contrar, adică amplitudinea undei *T* pozitive s-a mărit. Într-un caz de insuficienţă coronariană unda *T* a devenit puternic negativă cu aspect ca în infarct în V_4, pe cînd în V_2 avea aspect de *T* hiperkaliemic (fig. 3).

Fiindcă modificările produse de potasiu un sînt aceleaşi în toate derivaţiile, am ţinut seama în aprecierile efectului *K* de modificările observate în D_I şi în precordialele stîngi, în special în V_4, care reflectă modificările survenite în ventriculul stîng.

La bolnavii cu *hipertrofie ventriculară stîngă*, în 2 cazuri negativitatea undei *T* s-a accentuat în precordialele stîngi, într-un caz *T*, care era difazic ∓ în V_4 a devenit pozitiv (4 mm) şi într-un caz unda *T* negativă nu s-a modificat.

Discuţii

Efectul potasiului asupra undei *T* în diferitele afecţiuni ale inimii se poate rezuma astfel :

În insuficienţa coronariană difuză cronică :

— Unda *T* nu se modifică în 5 cazuri.

— *T* negativ devine pozitiv în 5 cazuri.

— *T* negativ devine pozitiv în V_4 şi negativ în V_6 într-un caz.

— Negativitatea undei *T* se accentuează în 2 cazuri, în cazurile în care electrocardiogramele aveau aspect de *leziuni miocardice difuze*, fără a putea preciza dacă leziunile sînt urmarea insuficienţei cardiace.

Unda *T* nu se modifică în 3 cazuri :

Amplitudinea undei *T* pozitive creşte în 6 cazuri, mai puţin decît la normali.

T negativ devine pozitiv într-un caz.

Negativitatea undei *T* se micşorează în 2 cazuri.

Negativitatea undei *T* se accentuează în 2 cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

În *hipertrofia ventriculară stîngă* (după criteriile Sokolow-Lyon):
— T negativ nu se modifică într-un caz.
— T negativ devine pozitiv într-un caz.
— Negativitatea undei T se accentuează în 2 cazuri.
În *infarctul miocardic cicatrizat*:
— Negativitatea s-a accentuat într-un caz.

Din aceste cercetări reiese că potasiul poate provoca modificări nu numai ale undei T anormale (negativă, difazică, izoelectrică), ci şi ale undei T pozitive, modificări care interesează nu numai sensul, ci şi amplitudinea undei T.

La indivizi cu ECG normală este explicabil că 7—8 g KCl să provoace o creştere a amplitudinii undei T destul de pronunţată pînă la aspect de T hiperkaliemic. Este însă mai greu de explicat negativarea puternică a undei T în derivaţiile precordiale drepte (V_2) într-un caz cu ECG normală.

După părerea autorilor citaţi, normalizarea, după administrarea potasiului a undei T negative sau difazice ar pleda pentru faptul că modificările electrocardiografice sînt de natură funcţională şi nu organică şi ar putea servi ca un criteriu pentru a deosebi leziunile organice de tulburările funcţionale ale miocardului.

În cercetările noastre am găsit 5 bolnavi cu diagnosticul clinic şi electrocardiografic de insuficienţă coronariană difuză cronică la care unda T negativă, difazică ∓ sau izoelectrică a devenit pozitivă după administrarea potasiului; ceea ce ar însemna că modificările ECG sînt datorite tulburărilor în metabolismul potasiului şi nu leziunilor miocardice consecutive insuficienţei coronariene. După simptomele clinice şi ECG nu se pot exclude însă leziunile arterelor coronare. Ar fi posibil ca în asemenea cazuri modificările ECG să fie datorite variaţiilor raportului $\frac{K_i}{K_e}$ consecutive insuficienţei coronariene, părere emisă de Levine, Merrill şi Somerville. Testul cu K în aceste cazuri are, prin urmare, o valoare limitată fiindcă nu ne dă indicaţii mai precise asupra afecţiunii principale (insuficienţa coronariană consecutivă leziunilor coronarelor).

La 6 bolnavi la care modificările ECG puteau fi interpretate ca leziuni miocardice difuze, fără a putea preciza dacă sînt urmarea leziunilor coronarelor, amplitudinea undei T pozitive mici a crescut şi într-un singur caz unda T negativă a devenit pozitivă.

Unda T corespunde repolarizării, în care timp K intracelular iese din fibrele miocardice pentru a reintra în fibre în timpul diastolei.

Tulburările în schimburile extra-intracelulare ale potasiului, care provoacă sau contribuie la alterarea repolarizării, pot fi datorite modificărilor raportului $\frac{K_i}{K_e}$ sau alterării funcţionale sau anatomice ale membranei celulare. Atît timp cît nu se poate preciza natura şi semnele alteraţiei funcţionale, nu se pot exclude cu siguranţă eventuale leziuni ale fibrelor miocardice. S-ar putea ca potasiul în cantităţi mari să corecteze tulburările provocate de leziuni nu prea însemnate ale fibrelor miocardice.

Referindu-ne la electrocardiograme, unda T pozitivă, normală, este datorită faptului că repolarizarea începe în straturile subepicardice şi se termină în straturile subendocardice, pe cînd atunci cînd unda T este negativă sensul repolarizării este invers. Se ştie că în hipokaliemie

Scanned with OKEN Scanner

segmentul *ST* este subdenivelat, modificare explicată printr-o repolarizare inițială accelerată, și unda *T* poate fi de amplitudine mică, izoelectrică sau inversată. Potasiul n-ar influența deopotrivă straturile subepicardice și cele subendocardice. După A. Blum (citat de 3) potasiul ar modifica în special repolarizarea straturilor subendocardice, unda *T* acuminată, hiperkaliemică, ar traduce o întîrziere a repolarizării straturilor subendocardice, pe cînd după F.P.Merklen (citat de 3) ea ar fi datorită accelerării repolarizării straturilor subepicardice.

Normalizarea undei *T* patologice înseamnă normalizarea procesului de repolarizare și fiindcă unda *T* negativă arată că repolarizarea începe în straturile subendocardice și se continuă spre straturile subepicardice, ar însemna că potasiul ar provoca, fie o întîrziere a repolarizării straturilor subendocardice, fie o accelerare a repolarizării fibrelor subepicardice alterate. Se cunosc mai bine diferitele cauze (ischemia, răcirea, substanțele toxice, infecțiile) care întîrzie repolarizarea decît acele care accelerează repolarizarea (exceptînd digitala și simpaticotomia) și s-ar putea mai curînd admite că redresarea undei *T* este datorită normalizării repolarizării fibrelor subepicardice a căror repolarizare era patologic întîrziată.

În cazurile în care K normalizează sau mărește amplitudinea unei unde *T* pozitive, mici, se poate admite că tulburările de repolarizare sînt funcționale, dar nu se pot exclude cu siguranță eventuale leziuni ale fibrelor miocardice. Din punct de vedere clinic însă se pot trage două concluzii : 1) alterațiile fibrelor pot fi numai funcționale sau dacă sînt organice sînt puțin însemnate și 2) potasiul poate fi util în tratamentul bolnavilor care prezintă astfel de modificări.

La bolnavii la care K nu influențează unda *T* patologică sau accentuează negativitatea ei, există, desigur, leziuni miocardice mai importante și sîntem de aceeași părere cu Meissner și colab. că testul cu potasiu are importanță pentru diagnostic numai în cazurile cînd după administrarea potasiului nu se obține normalizarea undei *T* și cînd se poate afirma că există o afecțiune organică a miocardului.

Concluzii

În insuficiența coronariană difuză cronică după administrare *per os* de 7—8 g KCl unda *T* anormală poate să nu se modifice (5 din 17 cazuri), poate deveni pozitivă (6 din 17 cazuri) sau negativitatea se poate accentua (2 din 17 cazuri). Pozitivarea undei *T* negative nu exclude insuficiența coronariană.

În 14 cazuri în care electrocardiograma avea un aspect de leziuni miocardice difuze — fără să se poată preciza dacă sînt de natură coronariană —, după administrarea potasiului unda *T* anormală nu s-a modificat în 3 cazuri, *T* negativ a devenit pozitiv într-un caz, negativitatea s-a micșorat în 2 cazuri și s-a accentuat în 2 cazuri. În 6 cazuri amplitudinea undei *T* pozitive, mici, a crescut în unele derivații într-o măsură mai mică însă decît la normali. Pozitivarea undei *T* negative sau micșorarea negativității ei nu exclude cu siguranță alterațiile organice ale fibrelor miocardice care pot fi puțin însemnate.

În 4 cazuri de hipertrofie ventriculară stîngă (criteriile Sokolow-Lyon) *T* negativ a devenit pozitiv într-un caz, *T* negativ nu s-a modificat în alt caz și negativitatea undei *T* s-a accentuat în 2 cazuri.

Testul cu potasiu are o importanță pentru diagnostic numai în cazurile în care după potasiu nu se obține normalizarea undei *T*. În aceste cazuri se poate afirma existența unei afecțiuni organice a miocardului.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

BOYARDJIAN N., DESCHAMPS G., VAN DOOREN F. — *Acta cardiol.* (*Brux.*)., 1958 vol. 13, p. 607.

KLEPZIG H., GRÖSCHL A. — *Z. Kreisl.-Forsch.*, 1959, vol. 48, p. 1 110.

LARCAN A., HURIET G. — L'électrocardiogramme dysmétabolique, Ed. Masson, Paris, 1959.

MEISSNER I., KLEPZIG H., REICHERT F. — *Arch. Kreisl.-Forsch.*, 1961, vol. 35, p. 1.

MOSCOVICI M., HERIŞAN S., IONESCU M., IONESCU-AMZA G., OPREANU O. — *Med. internă* (*Bucureşti*), 1961, nr. 8, p. 1 129.

REZUMAT

Autorii au studiat influenţa potasiului, administrînd 7—8 g KCl *per os*, asupra undei *T*, la 50 de bolnavi, dintre care 13 aveau o electrocardiogramă normală, iar 37 unda *T* anormală. Pentru precizarea diagnosticului s-a făcut şi proba de efort Master.

Rezultatul cercetărilor poate fi rezumat în următoarele concluzii:

În insuficienţa coronariană difuză cronică, unda *T* anormală poate să nu se modifice (5 din 17 cazuri), poate deveni pozitivă (6 din 17 cazuri) sau negativitatea se poate accentua (2 din 17 cazuri). Pozitivarea undei *T* negative nu exclude insuficienţa coronariană.

În 14 cazuri în care electrocardiograma avea aspect de leziuni miocardice difuze, fără să se poată preciza dacă sînt de natură coronariană, după potasiu unda *T* anormală nu s-a modificat în 3 cazuri, *T* negativ a devenit pozitiv într-un caz, negativitatea s-a micşorat în 2 cazuri şi s-a accentuat în 2 cazuri. În 6 cazuri, amplitudinea undei *T* pozitive mici a crescut în unele derivaţii. Pozitivarea sau micşorarea negativităţii undei *T* nu exclude cu siguranţă eventuale alteraţii organice ale fibrelor miocardice care pot fi puţin însemnate.

În 4 cazuri de hipertrofie ventriculară stîngă (după criteriile Sokolow-Lyon), *T* negativ a devenit pozitiv într-un caz, *T* negativ nu s-a modificat într-un caz şi negativitatea undei *T* s-a accentuat în 2 cazuri.

Testul cu potasiu are importanţă pentru diagnostic numai în cazurile în care după potasiu nu se obţine normalizarea undei *T*. În aceste cazuri se poate afirma existenţa unei afecţiuni organice a miocardului.

РЕЗЮМЕ

Авторы изучали влияние К, назначая 7—8 г перорально, на волну Т у 50 больных, среди которых у 13 электрокардиограма была нормальной, а у 37 волна Т оказалось анормальной. Для уточнения диагноза был проведен также тест нагрузки по Мастеру.

Результат исследования можно резюмировать в нижеприведенных заключениях:

При хронической диффузной коронарной недостаточности ненормальная волна Т может не изменяться (5 из 17 случаев), может стать положительной (6 из 17 случаев) или негативирование может стать более резким (2 из 17 случаев). Позитивирование отрицательной волны Т не исключает коронарную недостаточность.

В 14 случаях, в которых электрокардисграмма имела картину диффузных поражений миокарда без возможности уточнения являются ли они связанными с коронарным происхождением, после К анормальная волна Т не изменилась в 3 случаях, отрицательный Т стал положительным в 1 случае, негативирование сократилось в 2 случаях и обострилось в 2 случаях. В 6 случаях амплитуда небольшой положительной волны Т увеличилось в некоторых отведениях. Позитивирование или снижение негативности волны Т не исключает вполне достоверно возможные органические нарушения миокардных волокон, причем эти нарушения могут быть незначительными.

В 4 случаях левой желудочковой гипертрофии (по критериям Соколова — Лиона) отрицательный Т стал положительным в 1 случае, отрицательный Т не изменился в 1 случае, и негативность волны Т стала более выраженной в 2 случаях.

Тест с К имеет значение для диагноза только в случаях, в которых после К не получается нормализация волны Т. В эти случаях можно утверждать о наличии органического порока сердца.

Scanned with OKEN Scanner

ABSTRACT

The authors studied the influence of potassium, administered in 7—8 gm KCl amounts per os, on T wave, in 50 patients, 13 with a normal electrocardiogram and 37 with an abnormal T wave. In order to define the diagnosis, Master's effort test was also applied.

The results of the investigations may be summed up in the following conclusions:

In diffuse chronic coronary insufficiency, the abnormal T wave may not be altered (5 of 17 cases), may become positive (6 of 17 cases), or the negative aspect may become more accentuated (2 of 17 cases). Positivity of a negative T wave does not exclude coronary insufficiency.

In 14 cases in which the electrocardiogram took on the aspect of diffuse myocardial lesions, without it being possible to establish if they were of coronary origin, after K administration the abnormal T wave was not altered in 3 cases, the negative T wave became positive in one case, negativity decreased in 2 cases and became more accentuated in 2 cases. In 6 cases the amplitude of the small positive T wave increased in certain leads. Positivity or diminished negativity of T wave does not implicitly exclude eventual organic alterations of the myocardial fibers, which may be less marked.

In 4 cases of left ventricular hypertrophy (according to the criteria of Sokolow-Lyon), the negative T wave became positive in one case, was not modified in another, and became more accentuated in 2 cases.

The potassium test is important for the diagnosis only in the cases in which a return to normal of the T wave is obtained after K administration. In these cases the existence of an organic affection of the myocardium may be asserted.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié l'influence du potassium, en administrant 7—8 g KCl per os, sur l'onde T chez 50 malades, dont 13 présentaient un électrocardiogramme normal et 37 une onde T anormale. Pour préciser le diagnostic on a effectué aussi l'epreuve d'effort Master.

Le résultat des recherches peut être résumé dans les conclusions suivantes:

Dans l'insuffisance coronarienne diffuse chronique, l'onde T anormale peut rester non modifiée (5 de 17 cas), devenir positive (6 de 17 cas) ou bien la négativité peut s'accentuer (2 de 17 cas). Une onde T négative devenue positive n'exclut pas l'insuffisance coronarienne.

Dans 14 cas dont l'électrocardiogramme mettait en évidence des lésions myocardiques diffuses, sans qu'on puisse préciser si elles étaient de nature coronarienne, après l'administration de K, l'onde T anormale ne s'est pas modifiée dans 3 cas, l'onde T négative est devenue positive dans un cas, la négativité a diminué dans 2 cas et elle s'est accentuée dans 2 autres cas. Dans 6 cas, l'amplitude réduite de l'onde T positive a augmenté dans certaines dérivations. Une onde T devenue positive ou la diminution de la négativité de l'onde T n'exclut pas avec certitude des éventuelles altérations organiques des fibres myocardiques, qui peuvent être peu importantes.

Dans 4 cas d'hypértrophie ventriculaire gauche (selon les critères de Sokolow-Lyon), l'onde T négative est devenue positive dans un cas, l'onde T négative est restée non modifiée dans un cas et la négativité de l'onde T s'est accentuée dans 2 cas.

Le test au K a une valeur diagnostique seulement dans les cas ou l'administration du K n'est pas suivie par le rétablissement de l'onde T normale. On peut affirmer que dans ces cas est présente une affection organique du myocarde.

Scanned with OKEN Scanner

GRĂSIMILE ALIMENTARE ŞI ATEROMATOZA

Prof. *IANCU GONŢEA* *

Datorită dezvoltării ştiinţelor medicale şi civilizaţiei, mortalitatea prin boli microbiene a scăzut considerabil şi durata medie a vieţii omului s-a mărit. În patologia actuală predomină bolile cardio-vasculare şi ale aparatului digestiv, a crescut incidenţa cancerului şi a virozelor (hepatice, pulmonare etc.) şi neuro-psihopatiile au devenit mult mai frecvente. Deşi în urma descoperirii antibioticelor, leziunile microbiene sînt mai rare, totuşi bolile aparatului cardio-vascular reprezintă cea mai frecventă cauză de moarte. Aceasta se datoreşte faptului că incidenţa afecţiunilor degenerative a crescut atît relativ, din cauza prelungirii vieţii, cît şi absolut. În această situaţie nu este de mirare că în ultimul deceniu, interesul pentru boala ateromatoasă, caracterizată prin leziuni degenerative la nivelul intimei arterelor este deosebit de mare, întrucît ea se asociază cu ateroscleroza şi prin strîmtarea sau obstruarea lumenului arterial constituie cea mai frecventă cauză de tulburări în irigaţia coronariană (ischemie, tromboză) şi de mortalitate prin infarct miocardic.

Pînă acum 10—15 ani se considera că atermatoza este apanajul aproape inevitabil al vîrstei înaintate, însă numeroase necropsii au arătat că această boală lipseşte la un mare procent de bătrîni şi că în anumite condiţii de trai se pot observa leziuni ateromatoase chiar la 77% din cadavrele unor persoane în vîrstă medie de 22 de ani. *Astăzi este aproape unanim admis că boala ateromatoasă se realizează printr-o tulburare în metabolismul lipidelor, determinată fie de o dereglare neuro-endocrină, fie de o alimentaţie dezechilibrată sau pe ambele căi.*

Legătura dintre ateromatoză şi grăsimi a fost inspirată de constatarea (făcută cu mai mult de un secol în urmă) că aceste substanţe alcătuiesc principalul component al plăcilor de aterom şi că boala se întîlneşte mai frecvent la persoanele grase. Deşi conţinutul ştiinţific al acestor observaţii a crescut considerabil de acum 50 de ani (1913), cînd cercetă-

* Institutul de medicină şi farmacie, Bucureşti.

torii ruşi, *Anicikov şi Salatov*, au reuşit să provoace leziuni ateromatoase la iepuri, prin administrarea de colesterol pur, totuşi, rolul grăsimilor în apariţia ateromatozei şi arterosclerozei consecutive ei nu a fost studiat sistematic decît numai în ultimul deceniu, cînd asupra acestei probleme s-au publicat mai multe cărţi şi mii de lucrări. Întrucît chiar citînd numai cîteva din cercetările care au abordat pe căi diferite multiplele aspecte ale legăturii dintre metabolismul grăsimilor şi incidenţa ateromatozei ar trebui să consum o bună parte din spaţiul grafic disponibil în dauna conţinutului, voi prezenta pe scurt, într-o sistematizare didactică mai întîi metodele de studiu, apoi faptele care stau la baza acestei relaţii şi după aceea să fac unele consideraţii asupra mecanismului de realizare, pentru ca să termin dînd cîteva indicaţii referitoare la aplicaţiile practice ale acestor cunoştinţe.

I. METODELE DE CERCETARE

Relaţia dintre grăsimile alimentare şi incidenţa ateromatozei se fundamentează pe un bogat material faptic obţinut prin studii statistice, cercetări pe om şi experimental pe mai multe specii de animale.

1. Prin *metoda statistică*, la început, s-a căutat să se vadă dacă incidenţa mortalităţii prin boli cardio-vasculare şi în special prin tromboză coronariană se corelează cu vre-un factor de mediu extern. În acest scop s-a studiat frecvenţa procesului morbid atît de-a lungul timpului, la acelaşi popor, cît şi comparativ la popoare sau colectivităţi diferite ca stare social-economică sau trăind în condiţii de mediu fizic deosebite. Această metodă de studiu a luat o mare extindere cînd în locul mortalităţii s-a folosit hipercolesterolemia ca indicator de ateromatoză. Această înlocuire se bazează pe următoarele fapte:

— În 70—88% din cazuri, boala ateromatoasă este precedată şi însoţită de creşterea colesterolului din sînge, interesînd în special fracţiunea vehiculată sub formă de β-lipoproteine, această modificare umorală reprezentînd stigmatul biochimic cel mai frecvent întîlnit.

— Bolile în care nivelul colesterolemiei depăşeşte valoarea normală (diabet, hipotiroidie, obezitate, nefroză, xantomatoza familială etc.) se complică aproape totdeauna cu ateromatoză.

— Colesterolul este un component important şi constant al plăcilor de aterom şi încorporarea lui în mediul de cultură al endoteliilor de aortă colectate de la om sănătos este urmată de pătrunderea sa în celule proporţional cu mărimea cantităţii adăugate.

— Prin administrarea de colesterol s-a reuşit să se provoace ateromatoza la mai multe specii de animale şi fără o prealabilă hipercolesterolemie nu s-au putut obţine experimental leziuni ateromatoase.

— Apariţia de aterom pe transplantul de aortă sănătoasă la animale cu hipercolesterolemie.

2. Prin *cercetări pe grupe mai mici de persoane sănătoase sau bolnave*, pe de o parte, s-a studiat efectul suprimării sau reducerii grăsimilor din hrană asupra diferitelor fracţiuni lipidice din sînge şi asupra coagulabi-

Scanned with OKEN Scanner

litații, iar pe de altă parte s-a cercetat felul cum se modifică acestea după înlocuirea totală sau parțială a unor grăsimi alimentare cu altele.

3. *Experimental pe animale*, în condiții riguros controlate, s-a extins tehnica lui Anicikov spre a se vedea dacă administrarea de colesterol provoacă leziuni ateromatoase și la alte specii și pentru a cunoaște factorii capabili să favorizeze sau să împiedice apariția acestor leziuni. Deși ateromatoza nu apare spontan decît la om, totuși, cu ajutorul acestei tehnici (singură sau cu unele completări), s-au obținut leziuni asemănătoare nu numai la iepure, ci și la alte specii (cîine, cobai, hamster, maimuță, șobolan, pui de găină, gîscă etc.).

Din numeroasele lucrări efectuate prin aceste trei metode de cercetare reiese că relația dintre ateromatoză și grăsimile alimentare depinde, pe de o parte, de proporția în care ele participă la acoperirea trebuințelor energetice ale organismului și de profesia practicată, iar pe de altă parte, de natura lor chimică și de conținutul dietei în alte trofine.

II. CANTITATEA DE GRĂSIMI INGERATE

Studiile statistice au arătat că în majoritatea țărilor cu nivel economic ridicat și cu industrie avansată, printre care în ultima vreme se numără și țara noastră, a crescut mortalitatea prin boli cardio-vasculare și în special prin tromboză coronariană. Peste tot s-a observat că această creștere se corelează cu o ridicare pronunțată a consumului de produse alimentare rafinate și în special a rației de lipide. Corelația a cîștigat mult în valoarea interpretativă, după ce statisticile din Olanda și mai ales din Țările Scandinavice au semnalat că în timpul celui de al doilea război mondial, o dată cu micșorarea disponibilului de grăsimi alimentare, s-a produs o importantă scădere a mortalității prin boli cardio-vasculare degenerative, pentru ca începînd cu 1946 să crească din nou, paralel cu rația de lipide. Spre deosebire de aceasta, în țările unde disponibilul de grăsimi nu a scăzut, proporția deceselor prin boli cardio-vasculare a continuat să rămînă ridicată în tot cursul războiului.

Numeroase anchete epidemiologice, efectuate în peste 20 de țări sau pe colectivități cu condiții de trai diferite, au arătat existența unei relații (statistic semnificativă) între frecvența bolilor cardio-vasculare degenerative și cantitatea de grăsimi din dieta zilnică. Astfel s-a găsit că mortalitatea prin tromboză coronariană pentru bărbați între 55 și 64 ani se ridică de la 60—120 la 800—900 pentru 100 000 de locuitori, cînd aportul de lipide crește de la 25—60 la mai mult de 120 g/zi. Deosebit de frapantă apare relația dintre nivelul colesterolului din sînge și proporția de calorii furnizate de grăsimi. După cum reiese din datele consemnate în tabelul I, nu factorul rasă are rol hotărîtor pentru nivelul colesterolemiei, ci modul de trai.

În localitățile unde grăsimile reprezintă mai puțin de 25% din valoarea calorică a dietei, colesterolemia medie a grupului studiat nu depășește 200 mg%, pe cînd în cele în care aceste trofine furnizează peste 30% din calorii, nivelul colesterolului din sînge este cu atît mai înalt cu cît lipidele participă în mai mare măsură la valoarea calorică a dietei. În timp ce italienii sau japonezii care trăiesc în patria lor cu o dietă hipo-

Scanned with OKEN Scanner

lipidică au colesterolemia joasă, cei deplasați în S.U.A., avînd o alimentație bogată în grăsimi, au hipercolesterolemie la fel ca americanii din aceeași clasă social-economică. În cercetări pe grupuri mari de persoane din aceeași țară (Finlanda, Guatemala, India, Israel, Japonia, Spania etc.) sau din aceeași localitate (de exemplu, orașul Cape) s-a constatat că nivelul colesterolului din sînge crește paralel cu bogăția alimentației în lipide totale, relația apărînd evident chiar și la copii de 7—12 ani, însă frigul și mai ales activitatea musculară intensă atenuează efectul hipercolesterolemiant al abuzului de grăsimi.

Tabelul 1

Nivelul colesterolemiei și consumul de grăsimi

Originea etnică	Țara sau localitatea	Colesterolemia (mg%)	Proporția de calorii din lipide
Japonezi	Japonia	150	13
	Hawai	221	31
	Los Angeles	248	40
Africani	Cape	169	17
Malaezi	,,	195	25
Europeni	,,	242	40
Italieni	Neapole	164	19
	Sardinia	178	22
	Bolognia	205	28
Suedezi	Malmo	226	37
Americani	Minneapolis	250	42

Încă înainte de a se ști că grăsimile reprezintă principala sursă de radicali acetil pentru sinteza endogenă a colesterolului se cunoștea efectul hipocolesterolemiant al regimului sărac în lipide, care pe de o parte deprimă formarea de colesterol, iar pe de altă parte micșorează reabsorbția celui eliminat cu bila în intestin. Numeroase cercetări efectuate în ultima vreme au confirmat acest fapt și au arătat că alimentația bogată în grăsimi mărește colesterolemia, efectul apărînd după cîteva săptămîni de la instituirea regimului în care lipidele reprezintă peste 30—35% din valoarea sa calorică.

Recent s-a reușit să se provoace hipercolesterolemie la iepuri prin administrarea unui regim semisintetic lipsit de colesterol, dar care conținea 8% unt sau ulei de cocos hidrogenat (solidificat). După 1—2 săptămîni, nivelul colesterolului din sînge a început să crească, ajungînd ca în 1—2 luni să depășească de 4—6 ori valoarea normală și după 110 zile s-au găsit leziuni ateromatoase la 16 din cele 18 animale sacrificate.

III. NATURA GRĂSIMILOR

Cercetări mai aprofundate au arătat că decisiv pentru relația dintre grăsimile alimentare și incidența ateromatozei nu este atît mărimea consumului de grăsimi, ci mai ales compoziția lor chimică. Într-o primă etapă s-a observat că atît mortalitatea prin boli cardio-vasculare degenerative, cît și hipercolesterolemia se întîlnesc frecvent în grupele și la persoanele care folosesc în chip permanent lipide de origine animală și sînt rare la cele care consumă grăsimi extrase din plante oleaginoase. Pe de o parte, majoritatea grăsimilor animale conțin colesterol, iar pe de altă parte, compoziția lor este diferită de aceea a uleiurilor vegetale.

1. *Rolul colesterolului exogen*

Deși unul din principalii constituenți ai plăcii de aterom este colesterolul și creșterea nivelului său în sînge constituie nu numai stigmatul biochimic al ateromatozei, ci și condiția principală pentru provocarea

Scanned with OKEN Scanner

acestei boli la animale, totuşi, după ce s-a descoperit posibilitatea sintezei sale endogene şi s-a stabilit că în organism se formează 1,5—2,0 g/zi, s-a răspîndit ideea că aportul exogen furnizat de o dietă obişnuită (0,2—0,3 g/zi) nu influenţează colesterolemia. De fapt, în cercetări pe persoane sănătoase s-a constatat că după administrarea de colesterol sau de alimente bogate în această substanţă (creier, gălbenuş, unt etc.), nivelul său în sînge se ridică puţin şi trecător, însă dacă ingestia se repetă timp mai îndelungat, colesterolemia creşte. Studiile epidemiologice arată că mortalitatea prin boli cardio-vasculare degenerative se corelează cu mărimea aportului de colesterol (vezi fig. 1), relaţia fiind similară aceleia cu cantitatea de grăsimi.

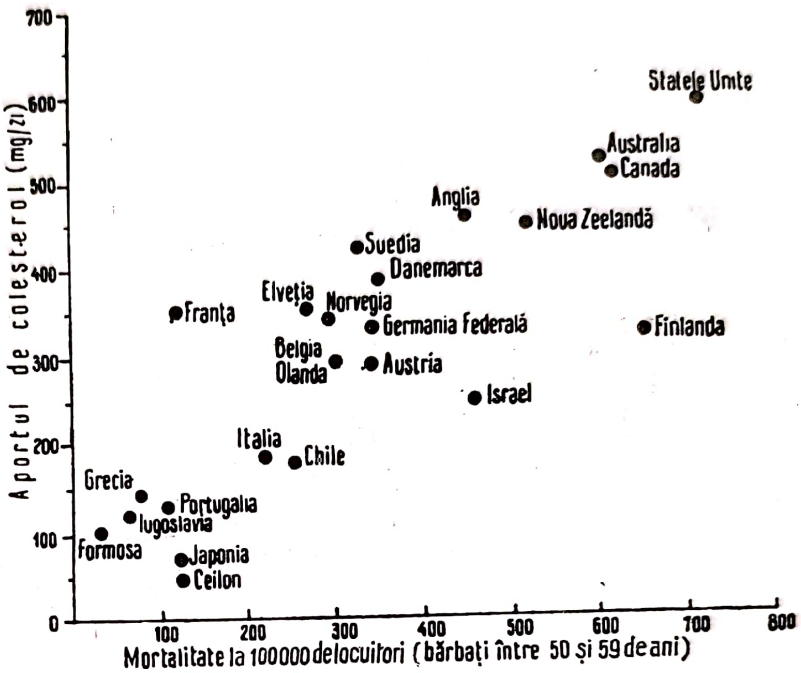


Fig. 1. — Aportul de colesterol şi mortalitatea prin boli cardio-vasculare degenerative.

Dacă persoanele tinere şi sănătoase, dispunînd de o bună reglare neuro-endocrină a proceselor metabolice, pot contracara sau atenua efectul unui aport crescut de colesterol, cînd este vorba de persoane în vîrstă şi mai ales de bolnavi cu hipercolesterolemie s-a constatat că chiar ingestia unor cantităţi moderate face să crească nivelul, în timp ce dieta lipsită sau săracă are un efect contrar. Mai amintim că după administrarea de colesterol marcat s-a găsit prezenţa acestuia în plăcile de aterom.

2. *Importanţa conţinutului în acizi graşi polienici (esenţiali)*

Observaţia că pentru acelaşi consum de lipide, mortalitatea prin tromboză coronariană şi hipercolesterolemia sînt mai frecvente cînd ele provin din alimente de origine animală a trezit interes pentru cunoaşterea acţiunii diferitelor grăsimi. Prin folosirea de regimuri identice, în care lipidele reprezentau 35—50% din calorii, înlocuind o grăsime cu alta, fără a modifica proporţia, s-a constatat că sensul în care se modifică atît colesterolemia, cît şi fracţiunea macromoleculară mai puţin stabilă în suspensie (β-lipoproteinele) depinde nu de sursa grăsimilor, ci de natura acizilor graşi care intră în compunerea lor. Consumate în aceeaşi proporţie din valoarea calorică a dietei, grăsimile alcătuite din acizi graşi saturaţi fac să crească nivelul colesterolemiei în mai mare măsură decît cele în

care predomină acidul oleic (monoenic), iar grăsimile bogate în acizi graşi polienici (linoleic, linolenic şi arahidonic) au chiar efecte hipocolesterolemiante. Întrucît gradul de nesaturare se evaluează prin cantitatea de iod adiţionat la dublele legături, influenţa grăsimilor asupra colesterolemiei se corelează cu valoarea indicelui de iod (fig. 2). Grăsimile care fixează cantităţi mici de iod (sub 0,8 g/g) au efect hipercolesterolemiant, pe cînd cele cu un indice de iod mare (peste 120) sînt hipocolesterolemiante, iar cele bogate în acid oleic, cum sînt uleiul de măsline (83%) şi cel de arahide (56%), deşi au un indice de iod peste 80, nu influenţează nivelul colesterolemiei sau dacă sînt consumate în cantităţi mari pot face ca aceasta să crească.

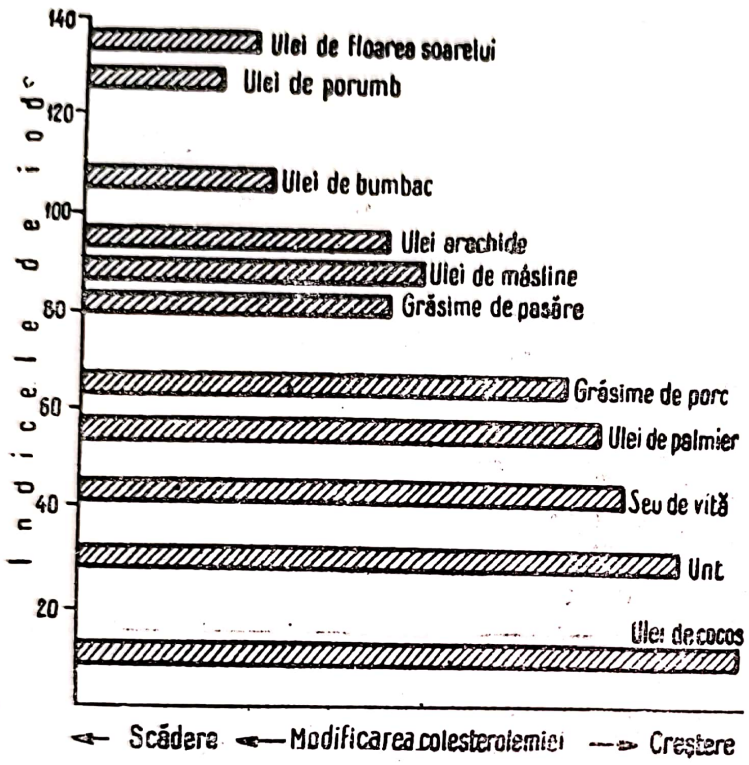


Fig. 2. — Influenţa diferitelor grăsimi alimentare asupra colesterolemiei în raport cu indicele de iod.

Exceptînd uleiurile extrase din cetacee (balenă, focă) sau din peşte şi în mai mică măsură untura de pasăre, grăsimile de origine animală sînt mai sărace în acizi graşi polienici decît cele de crigine vegetală, însă există şi uleiuri obţinute din plante oleaginoase care sînt foarte bogate în acizi graşi saturaţi. Astfel, în uleiul de palmier, aceşti acizi se găsesc aproape în aceeaşi proporţie ca şi în untul extras din lapte de vacă (50 faţă de 57%), iar uleiul de cocos, care este deosebit de bogat în acizi graşi saturaţi cu un număr mic de atomi de carbon (cel lauric reprezentînd 45%), nu conţine acizi graşi polienici decît în proporţie foarte mică (0,5—1%). În cercetări pe om şi experimental pe animale s-a constatat că aceste uleiuri sînt tot atît de hipercolesterolemiante şi de aterogene ca şi seul sau untul.

Grăsimile vegetale bogate în acizi graşi esenţiali (peste 50% din conţinutul lor), cum sînt uleiurile obţinute din seminţe de floarea soarelui sau de in şi cele extrase din fasole soia sau din germeni de porumb, fac să scadă colesterolemia. Acest efect apare nu numai cînd sînt singure în dietă, ci şi cînd ele reprezintă 75—66 sau chiar numai 50% din totalul aportului de grăsimi alimentare (fig. 3), însă amploarea lui este cu atît mai redusă, cu cît proporţia este mai mică. Cu toate că uleiul de porumb nu conţine mai mulţi acizi graşi polienici decît cel de floarea soarelui sau de soia, în toate lucrările se arată că el este deosebit de eficient,

Scanned with OKEN Scanner

ceea ce a dus la utilizarea lui pentru combaterea hipercolesterolemiei într-un mare număr de țări, printre care, începînd din anul trecut, se numără și țara noastră.

Acțiunea hipocolesterolemiantă depinzînd de conținutul în acizi grași polinesaturați, prin adiționarea de hidrogen (saturare parțială),

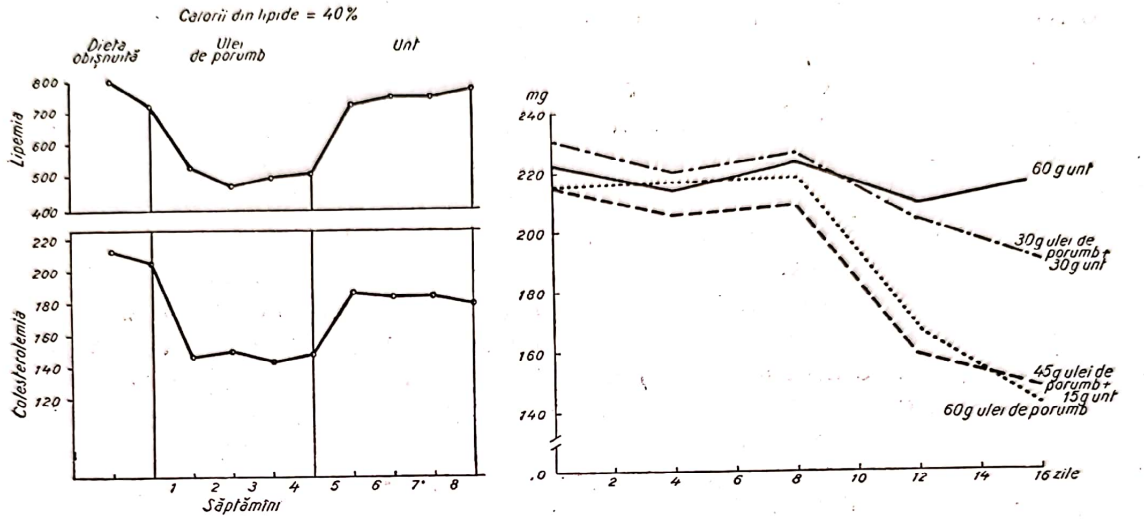


Fig. 3. — Influența uleiului din germeni de porumb asupra colesterolemiei.

uleiurile pierd acest efect. Întrucît dublele legături, care se găsesc mai departe de puntea esterică sînt mai reactive, adiționarea de hidrogen interesează cu prioritate acizii grași polienici (linolenic și linoleic) și numai după aceea pe cel oleic. În felul acesta, prin transformarea uleiurilor în grăsimi hidrogenate (solidificate) sau în margarine se schimbă raportul dintre acizii care intră în constituția uleiului respectiv și produsul obținut nu numai că a pierdut proprietatea de a micșora colesterolemia, ci poate exercita un efect contrar.

IV. CONSIDERAȚII ASUPRA MECANISMULUI DE ACȚIUNE

Deși astăzi relația dintre alimentație și incidența ateromatozei apare ca sigură, totuși, corelare neînsemnînd legătura de la cauză la efect (*post hoc, ergo propter hoc*), nu se poate susține că boala se datorește unui defect în rația de lipide. Este posibil ca factorul alimentar să constituie numai una dintre principalele condiții necesare pentru ca o cauză încă necunoscută să devină eficientă. Oricare ar fi modul de corelare, dat fiind că prin conținutul său practic această relație prezintă un interes deosebit, și că ea se produce pe cale nutrițională, sînt utile cîteva considerații asupra posibilităților de apariție a distrofiei lipidice.

În lumina progreselor realizate de știința nutriției, o distrofie trebuie înțeleasă ca urmarea unei lipse îndelungate de concordanță între nevoile metabolice ale organismului și aportul alimentar, ceea ce se poate produce fie prin creșterea sau micșorarea trebuințelor nutritive ale omului, fie prin ingerarea insuficientă sau în exces a unor trofine. În cadrul acestei concepții, la distrofia lipidică se poate ajunge atît printr-o

dietă bogată în grăsimi (care, furnizînd de 2,25 de ori mai multe calorii decît aceeaşi cantitate de glucide sau protide, reuşeşte mai uşor să depăşească nevoile organismului, generînd obezitate), cît şi prin diminuarea trebuinţelor energetice. Aşa se explică de ce pentru un acelaşi consum de grăsimi, persoanele care duc o viaţă sedentară, lipsită de mişcare (funcţionari cu muncă de birou, pensionari etc.) ajung mult mai frecvent la distrofie decît cele care desfăşoară activitate musculară intensă sau trăiesc la temperaturi scăzute şi de ce supunerea animalelor de experienţă (iepuri, pui de găină) la efort fizic previne sau atenuează tulburările provocate de regimul bogat în colesterol. Se ştie că hipotiroidia (mixedemul) se asociază cu hipercolesterolemia şi predispune la ateromatoză. Blocarea tiroidei prin radioactivitate sau administrare de antitiroidiene reprezintă o condiţie esenţială pentru provocarea acestor tulburări la unele specii de animale (de exemplu la cîine).

Dat fiind că radicalii acetil folosiţi pentru sinteza colesterolului şi a lipidelor provin şi din metabolismul glucidelor, la dezechilibru energetic cu distrofie lipidică se poate ajunge nu numai print-o dietă bogată în grăsimi (vădite sau ascunse) sau prin scăderea trebuinţelor energetice, ci şi printr-un consum exagerat de dulciuri, care de asemenea sînt produse rafinate şi cu valoare calorică mare. Cu alte cuvinte, din punctul de vedere al echilibrului energetic şi ponderal, distrofia lipidică (obezitate, hiperlipemie, hipercolesterolemie, ateromatoză etc.) nu este o tulburare strict specifică, legată exclusiv de un aport crescut de lipide.

O bună nutriţie depinzînd nu numai de concordanţa între nevoile organismului şi ceea ce omul primeşte din mediul extern, ci şi de felul cum sînt folosite trofinele ingerate, o distrofie poate apărea şi din cauza unei utilizări necorespunzătoare. Se ştie că metabolizarea grăsimilor neutre este condiţionată de prezenţa trofinelor cu rol lipotrop (colină, metionină, ciancobalamină, inozitol etc.) şi este facilitată de acizii graşi polienici şi de lecitine. Or, adeseori aceste trofine sînt slab reprezentate în alimentaţia care conţine grăsimi şi alte produse rafinate în cantitate mare. Insuficienţa tioaminoacizilor din regimul bogat în colesterol agravează distrofia lipidică la şobolani şi constituie o condiţie esenţială pentru apariţia ei la maimuţă. Aceste fapte arată că efectul aterogen al excesului de lipide (absolut sau relativ) nu depinde numai de concordanţa între nevoile metabolice ale organismului şi cantitatea ingerată, ci şi de conţinutul dietei în celelalte trofine. Semnalăm că *tulburarea metabolismului lipidic este una dintre primele manifestări ale unei diete dezechilibrate.*

În ceea ce priveşte calitatea grăsimilor, cercetările din ultima vreme au scos în evidenţă importanţa raportului dintre acizii graşi care intră în constituţia lor. Lecitinele (una dintre căile de metabolizare a grăsimilor neutre) sînt mai bogate în acizi graşi esenţiali şi insuficienţa acestora interferează formarea fosfolipidelor. Folosindu-se ca indicator nivelul colesterolului şi al lecitinei din sînge s-a constatat că pentru metabolizarea normală a lipidelor este necesar ca raportul dintre acizii graşi polinesaturaţi (al căror principal reprezentant în grăsimile alimentare obişnuite este acidul linoleic) şi cei nesaturaţi să fie egal cu 2 sau cel puţin unitar. Or, exceptînd untura de pasăre, unde acest raport este 1, în toate celelalte grăsimi animale consumate pe scară largă, raportul este mult

Scanned with OKEN Scanner

subunitar ; în schimb, majoritatea uleiurilor vegetale (afară de cel de cocos şi de palmier) dispun de un raport supraunitar (1,5 pentru uleiul de arahide, 2 pentru cel din seminţe de bumbac şi peste 4 pentru cele de soia, floarea soarelui, porumb etc.). Datorită acestei legături metabolice, nevoia de acizi graşi esenţiali este cu atît mai mare, cu cît conţinutul dietei în grăsimi saturate (animale) este mai ridicat. Colesterolul competiţionînd cu sinteza de fosfolipide pentru acizii graşi polienici (cu care formează esteri mai stabili în suspensie), cînd aportul este mare, nevoia organismului pentru acizi graşi esenţiali creşte.

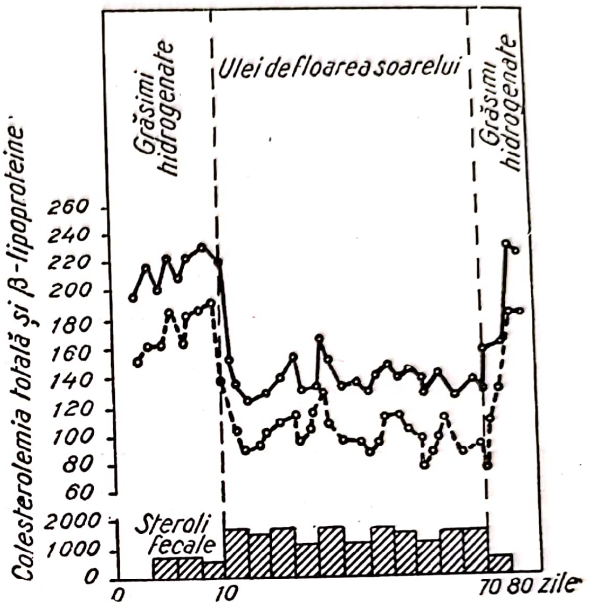


Fig. 4. — Influenţa uleiului de floarea soarelui asupra colesterolemiei şi sterolilor din fecale.

Efectul hipocolesterolemiant al uleiurilor vegetale cu indice de iod mare nu se datoreşte numai bogăţiei lor în acizi graşi polienici cu rol important în metabolismul lipidelor, ci şi altor factori. Pe de o parte provenind din regnul vegetal sînt lipsite de colesterol, iar pe de altă parte conţin sitosteroli capabili să interfereze absorbţia colesterolului ingerat cu alimente de origine animală şi reabsorbţia celui ajuns cu bila în intestin (0,5—1,0 g/zi). După înlocuirea grăsimilor din dietă cu ulei de floarea soarelui sau de porumb, cantitatea de steroli eliminaţi în fecale creşte pînă la dublu (vezi fig. 4). Apoi aceste uleiuri conţin cantităţi mari de vitamina E (în uleiul de porumb pînă la 100 mg%) şi de vitamina B_6. Tocoferolul intervine prin acţiunea sa antidistrofică iar piridoxina este absolut necesară pentru formarea acidului arahidonic care s-a constatat că este scăzut în ateromatoză şi la animalele sensibile faţă de această boală. Atît vitamina E, cît mai ales vitamina B_6 sînt întrebuinţate în terapeutica bolilor cardio-vasculare degenerative.

Se crede că uleiul de porumb ar conţine şi alt factor activ, întrucît acţiunea sa hipocolesterolemiantă este mai mare decît suma efectelor exercitate prin substanţele amintite. Îndepărtarea prin rafinare a părţii insaponificabile reduce acţiunea hipocolesterolemiantă a uleiurilor.

Deşi în cadrul problemei pe care ne-am propus să o prezentăm nu intră mecanismul prin care tulburarea de lungă durată în metabolismul lipidic provoacă leziunea ateromatoasă, totuşi amintim că hiperlipemia şi hipercolesterolemia se însoţesc, pe de o parte de creşterea fracţiunilor macromoleculare (chilomicroni şi β-lipoproteine), care sînt mai puţin stabile în suspensie, iar pe de altă parte, sîngele devine mai vîscos, coagulează mult mai repede şi activitatea sa fibrinolitică scade, de unde tendinţa la formarea de trombusuri. După unii autorii, *primum movens*

Scanned with OKEN Scanner

în apariția leziunii ateromatoase este infiltrația lipidelor în intima arterelor, iar după alții, formarea de microtromboze în *vasa vasorum* sau depozitarea de fibrină pe endoteliile vasculare.

V. APLICAȚII PRACTICE

Cunoașterea relației dintre defectul rației de lipide (cantitativ sau calitativ) și incidența ateromatozei a deschis o cale de acțiune în profilaxia acestei boli, care fiind considerată ca apanajul inevitabil al vîrstei înaintate se situa în afara medicinei preventive. Cunoscînd condițiile și mecanismul prin care se realizează distrofia lipidică care duce la apariția ateromatozei se impun următoarele măsuri profilactice :

Tabelul II

Conținutul principalelor grăsimi alimentare în acizi grași saturați și nesaturați

Felul grăsimii	Saturați (S)	Acid oleic (monoenic)	Acizi polienici (P)	Raportul P/S
Seu de bovine	47,6	50,1	2,3	0,05
Unt	57,0	39,0	4,0	0,07
Margarină	64,0	30,0	6,0	0,09
Untură de porc	40,0	50,0	10,0	0,25
Untură de pasăre	23,4	53,0	23,6	1,00
Ulei de măsline	10,0	82,0	8,0	0,80
„ „ arahide	18,0	56,0	26,0	1,50
„ „ bumbac	22,0	34,0	44,0	2,00
„ „ susan	12,0	45,0	43,0	3,60
„ „ soia	13,0	29,0	57,0	4,40
„ „ porumb	11,0	32,0	57,0	5,00
„ „ in	12,0	16,0	72,0	6,00
„ „ floarea soarelui	8,0	34,0	58,0	7,00

— Pentru persoanele adulte, care nu desfășoară activitate musculară, este necesar ca, pe de o parte, să evite hipocinematoza, iar pe de altă parte, rația de lipide să nu depășească 20% din valoarea calorică a dietei, însă pentru cele care practică profesii cu mare cheltuială de energie și la temperaturi scăzute, proporția de calorii furnizate de lipide se poate ridica temporar pînă la 30 sau chiar 35%, cu condiția ca dieta să conțină toate trofinele necesare pentru metabolizarea lor.

— Utilizarea normală a grăsimilor fiind condiționată de raportul dintre acizii grași saturați și cei nesaturați este recomandabil ca jumătate din totalul lipidelor ingerate să fie reprezentate prin uleiuri bogate în acizi grași esențiali (cum este uleiul de floarea soarelui, de soia și mai ales de porumb). Pentru realizarea unui raport optimal, în tabelul II arătăm compoziția medie a principalelor grăsimi alimentare.

— În caz de distrofie lipidică cu hipercolesterolemie este indicată suprimarea alimentelor bogate în colesterol, reducerea la minimum a grăsimilor de origine animală (în special seu și unt) și înlocuirea lor cu ulei de floarea soarelui și mai ales cu ulei de porumb, care este cel mai hipocolesterolemiant.

REZUMAT

Relația dintre grăsimile alimentare și incidența ateromatozei a fost dovedită de statistica de cercetare pe oameni și animale. Relația depinde de uropatia grăsimilor în regimul alimentar, de natura lor chimică, de compoziția generală a dietei. Hipercolesterolemia este considerată ca indicator de ateromatoză.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile ateromatoase lipsesc la necropsia unui mare procent de bătrîni, dar pot fi observate la 77% din cadavrele celor cu vîrstă medie de 22 de ani, care au avut anumite condiţii de trai.

Creşterea mortalităţii prin tromboză coronariană poate fi corelată cu creşterea mare a consumului de produse alimentare rafinate şi în special a raţiei de lipide; la 100 000 de bărbaţi între 55 şi 64 de ani mortalitatea prin tromboză coronariană creşte de la 16 la 120 la 800—900, cînd aportul de lipide creşte de la 25 la 60 g la mai mult de 120 g/zi.

Relaţia dintre colesterolemie şi bogăţia alimentaţiei în lipide totale este crescută chiar şi la copii de 7—12 ani. Un regim în care lipidele reprezintă peste 30—35% din valoarea sa calorică măreşte colesterolemia după cîteva săptămîni.

Compoziţia chimică, gradul de saturaţie al grăsimilor determină relaţia dintre grăsimile alimentare şi incidenţa ateromatozei. Cel cu indice mai mare de iod (peste 120), deci cu grad mare de nesaturare, are efect hipocolesterolemiant. Uleiurile din seminţele de floarea soarelui sau in, din fasole soia şi din germeni de porumb conţin mulţi acizi graşi esenţiali şi scad colesterolemia, cînd constituie 50—100% din aportul de grăsimi alimentare. Sînt şi uleiuri vegetale bogate în acizi graşi saturaţi, deci hipercolesterolemiante şi aterogene (ulei de cocos). Solidificarea prin hidrogenare, deci prin saturarea parţială, reduce efectul hipocolesterolemiant al uleiurilor vegetale.

Pentru metabolismul normal al lipidelor este necesar ca raportul dintre acizii graşi polinesaturaţi şi cei saturaţi din alimentaţie să fie 2 sau cel puţin 1. Metabolizarea grăsimilor neutre este condiţionată de trofinele cu rol lipotrop.

Toate datele amintite sînt utile pentru terapia profilactică sau curativă a distrofiei lipidice (obezitate, hiperlipemie, hipercolesterolemie, ateromatoză).

РЕЗЮМЕ

Взаимосвязь между пищевыми жирами и частотой атероматоза была доказана исследовательской статистикой на людях и животных. Эта связь зависит от уропатии жиров в пищевом режиме, от их химической природы, общего состава диеты. Гиперхолестерниемия считается одним из показателей атероматоза.

Атероматозные поражения отсутствуют при некропсии значительного прцента стариков, причем они наблюдаются у 77% трупов лиц со средним возрастом 22 года, располагавших определенными условиями жизни.

Рост смертности в результате коронарного тромбоза может быть связан со значительным ростом потребления рафинированных пищевых продуктов, и главным образом, с рационом липидов; на 100 000 мужчин в возрасте 55—64 года, смертность вследствие коронарного тромбоза увеличивается с 16—120, до 800—900, когда подвоз жиров увеличивается с 25—60 г, достигая более 120 г/сутки.

Взаимосвязь между холестеринемией и процентом общих жиров в пище повышена даже у детей в возрасте 7—12 лет. Режим, в котором жиры составляют более 30—35% общей калорийности, увеличивает холестеринемию через несколько недель.

Химический состав, степень насыщения жиров определяет соотношение между пищевыми жирами и частотой атероматоза. Наиболее высокое йодное число (более 120), следовательно, со значительной степенью ненасыщенности дает гипохолестеринизирующий эффект. Масла, приготовленные из семян подсолнуха или льна, из бобов сои или кукурузы содержат значительное количество основных жирных кислот и снижают холестеринемию, в случае, когда они составляют 50—100% потребляемых в пищу жиров. Кроме того существуют растительные масла, богатые насыщенными жирными кислотами, имея следовательно гиперхолестеринизирующий и атерогенный эффект (кокосовое масло). Солидификация гидрированием, т.е. частичным насыщением снижает гипохолестеринизирующий эффект растительных масел.

Для нормального обмена липидов необходимо, чтобы соотношение между полиненасыщенными и насыщенными жирами в питании равнялось 2 или по меньшей мере 1. Метаболизация нейтральных жиров обусловлена трофинами, играющими липотропную роль.

Все приведенные данные являются полезными для профилактики или лечения липидной дистрофии (ожирение, гиперлипемия, гиперхолестеринемия, атероматоз).

ABSTRACT

The relationship between food fats and the incidence of atheromatosis in man and animals has been demonstrated by research work statistics. This relationship depends upon the uropathic properties of food fats, their chemical nature, and the composition of the diet in general. Hypercholesterolemia is considered as an indicator of atheromatosis.

Scanned with OKEN Scanner

Atheromatous lesions may be missing at necropsy in a high proportion of old people, but may be observed in 77% of the cadavers of young people, of an average 22 years of age, who have lived under certain conditions.

Increase in mortality from coronary thrombosis may be correlated to the high increase in the consumption of refined alimentary products and particularly of lipid ration ; for 100,000 men in the 55—64 years age-group, mortality from coronary thrombosis increases from 16—120 to 800—900, when the lipid supplies rise from 25—60 gm to more than 120 gm/day.

The relationship between cholesterolemia and a rich lipidic content of the food increases already in children 7 to 12 years old. A diet in which the lipids represent more than 30—35% of its caloric value increases cholesterolemia after a few weeks.

The chemical composition and degree of saturation of the fats determines the relationship between alimentary fats and the incidence of atheromatosis. The fats with higher iodine index (over 120), i.e. with highest degree of non-saturation, have a hypocholesterolemia-inducing effect Sun-flower or linen seed, soya bean and maize-bud oils contain many essential fatty acids and lower cholesterolemia values, when they form 50 to 100% of the food oil supply. There are also plant oils rich in saturated fatty acids, therefore hypercholesterolemia-inducing-and atherogenous (coconut oil). Solidification by hydrogen treatment, i.e. partial saturation, reduces the hypocholesterolemia-inducing effect of vegetable oils.

It is necessary, for a normal metabolism of lipids, that the ratio between poly-nonsaturated and saturated fatty acids in the food should be equal to 2 or at least 1. Metabolism of the neutral fats is conditioned by trophic factors with a lipotropic function.

These data are of use for the prophylactic or curative therapy of lipid dystrophy (obesity, hyperlipemia, hypercholesterolemia, atheromatosis).

RÉSUMÉ

La relation entre les graisses alimentaires et l'incidence de l'athéromatose a été demontrée par les statistiques effectuées sur les hommes et les animaux. La relation dépend de la proportion des graisses dans le régime alimentaire, de leur nature chimique, de la composition générale de la diète. L'hypercholestérolémie est considérée comme un indicateur d'athéromatose.

Les lésions athéromateuses sont absentes à la nécropsie d'un grand pourcentage de vieillards, mais elles peuvent être observées chez 77% des cadavres de jeunes gens âgés en moyenne de 22 ans, ayant eu certaines conditions de vie.

L'augmentation de la mortalité par thrombose coronarienne peut être mise en relation avec l'accroissement important de la consommation des produits alimentaires raffinés et spécialement de la ration des lipides. Pour 100.000 hommes âgés de 55—64 ans, la mortalité par thrombose coronarienne augmente de 16—120 à 800—900, quand l'apport de lipides s'accroît de 25—60 g à plus de 120 g par jour.

Le rapport entre la cholestérolémie et la richesse de l'alimentation en lipides totales est accrue aussi chez les enfants de 7—12 ans. Un régime dans lequel les lipides représentent plus de 30—35% de sa valeur calorique augmente la cholestérolémie au bout de quelques semaines.

La composition chimique, le degré de saturation des graisses déterminent la relation entre les graisses alimentaires et l'incidence de l'athéromatose. Celles à l'indice maximum d'ïode (au-dessus de 120), donc avec un degré élevé de nonsaturation, ont un effet hypo-cholestérolémiant. Les huiles des semences d'hélianthe ou de lin, de soya et des germes de maïs contiennent beaucoup d'acides gras essentiels et baissent la cholestérolémie, quand elles constituent 50—100% de l'apport des graisses alimentaires. Il y a aussi des huiles végétales riches en acides gras saturés, donc hypercholéstérolémiantes et atherogènes (huile de coco). La solidification par hydrogénation, donc par saturation partielle, réduit l'effet hypocholestérolémiant des huiles végétales.

Il est nécessaire, pour le métabolisme normal des lipides, que le rapport entre les polyacides gras non-saturés et ceux saturés de l'alimentation soit 2 ou au moins 1. La métabolisation des graisses neutres est conditionnée par les trophines à rôle lipotrope.

Toutes les données montionnées sont utiles pour la thérapie prophylactique ou curative de la dystrophie lipidique (obésité, hyperlipémie, hypercholestérolémie, atheromatose).

Scanned with OKEN Scanner

SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA FIÈVRE RHUMATISMALE

par *G. GOTTSEGEN, E. MAKLÁRI* et *P. MATHEIDES* *

Les mêmes données sur la fréquence excessive des premières manifestations de la fièvre rhumatismale dans la saison froide et humide, à la fin de l'automne et pendant les mois d'hiver sont transmises depuis des temps immemoriaux d'un manuel a l'autre. Il existe aussi un parallélisme bien défini entre la courbe de fréquence de cette maladie et celle des infections des voies aeriennes, dites „affections par refroidissement". La supposition d'un rapport causal est appuyée par la vieille experience — proclamée dejà par *Sydenham* sur le rôle décisif joué par le froid et l'humidité quant à l'origine de la maladie. Elle est aussi d'accord avec un grand nombre de travaux plus récents qui trouvent la fréquence de la fièvre rhumatismale dans les climats subtropicaux et tropiques bien inférieure à celle des pays nordiques. Cependant, cette constatation sur la base de laquelle Coburn a proposé que les enfants ayant subi l'infection rhumatismale soient transportés des états du Nord dans le Sud des Etats-Unis, a été mise en doute par plusieurs auteurs. C'était Chavez qui insistait tout particulièrement sur la fréquence extraordinaire des endocardites chroniques rhumatismales au Mexique. Puis d'autres auteurs ont également décrit de nombreux cas, même des épidémies, dans des pays — comme l'Algérie, le Japon, la Corée du Sud, les iles Fidji, le Costa-Rica, le Ceylon, les Philippins, etc. — où à cause des conditions climatiques favorables, on n'a pas tenu compte de leur apparition (voir littérature de Scholmerich, Friedberg, Garcia-Palmieri) .En ce qui concerne les rapports causales et temporels entre la fièvre rhumatismale et le refroidissement, ne perdons pas de vue les constatations de Per Hedlund sur la scarlatine, dont la courbe de morbidité est à peu près identique. Son ascension automnale est ramenée par cet auteur au fait indépendant de tous les facteurs météorologiques lorsque les enfants retournent dans la communauté scolaire après les vacances d'été.

* Institut Hongrois de Cardiologie, Budapest.

Scanned with OKEN Scanner

Quant au maximum de la courbe de morbidité de la fièvre rhumatismale, les dates provenant de pays différents ne sont pas entièrement d'accord. Ainsi en Grande Bretagne ce maximum est fixè à octobre-novembre (Glover), en Tchècoslovaquie à novembre—décembre (Seegal), aux Etats-Unis (Paul, Coburn) ainsi qu'en Allemagne à janvier—avril (selon les données militaires citées par Dietrich pendant la première guerre mondiale). À priori, il apparait évident que le considérable décalage temporel, qui se présente même entre des pays voisins doit se rapporter moins á des conditions climatériques, qu'à d'autres facteurs en relation avec la concentration des données statistiques ou bien avec le matériel traité. Ces divergences et contradictions nous déterminèrent a réexaminer le rôle de la saison dans la genèse de la fièvre rhumatismale. Une occasion uniquement favorable en 1961 a eté fournie par le fait que la déclaration des cas de fièvre rhumatismale a étét rendu obligatoire a Budapest et 3 autres villes ou siègent les universités medicales de la Hongrie. Cette année—là, il a été donc possible d'étudier les fluctuations saisonnières de la morbidité dans ces quatres villes universitaires disposant de toutes les facilités diagnostiques avant que l'application étendue de la prophylaxie par pénicilline n'ait compliqué la question.

An cours de l'année 1961, 1893 cas (agés de plus de 6 ans) ont été déclarés, dont il fallait omettre 9, le début exact de la maladie ne pouvant être établi. Ainsi notre statistique comprend 1884 cas; nous n'avons pas séparé les premières atteintes de la fièvre rhumatismale des récidives, puisque, d'une part l'expérience clinique a montré que les déclarations rélatives sont souvent inexactes et d'autre part, que les deux courbes de morbiditè évoluent parallèlement (Church).

Fig. 1 qui reflète les données numériques sur les cas déclarés pour chaque mois de l'année 1961, semble appuyer avec force les suppositions classiques concernant le rôle pathogénique de la saison. En octobre, la courbe fait un saut brusque, elle culmine en novembre tout en maintenant ce niveau en décembre, puis elle baisse fortement en janvier pour atteindre par une pente douce le point bas de juillet, — pente qui n'est interrompue que par une élévation passagère en mai. Le même fait est enrégistré par la comparaison des données trimestrielles (Tableau 1.) : La morbidité d'octobre à décembre se trouve près de deux fois plus élevée que celle du trimestre précédent. Cependant le tableau change si notre matière à traiter se partage de façon à ce que l'un des groupes comporte la jeunesse scolaire (y compris les élèves des classes élémentairea, secondaires et des écoles techniques, ainsi que les étudiants réguliers des écoles supérieures et des universités) et l'autre groupe comporte les sujets au-dessus de 14 ans qui ne fréquentent pas régulièrement des établissements scolaires (de ce groupe nous ne pouvions exclure les étudiants des cours du soir, ni ceux des cours par correspondance, etc. pour des raisons techniques). Puisque la fièvre rhumatismale constitue une maladie des élèves des classes primaires (Friedberg), il estnormal que le nombre de notre premier groupe dépasse sensiblement celui du second : dans ce dernier il y avait 508 malades tandis que dans le précédent 1376. Quant à la répartition mensuelle de la morbidité, une différence fondamentale se manifeste entre les deux groupes (Fig. 2).

Scanned with OKEN Scanner

La courbe de fréquence de la morbidité saisonnière des élèves est pareille à celle de la population entière, alors que la courbe de ceux qui ne fréquentent point des écoles, ne comporte pas de maximum d'automne (la pointe de mai, présente dans tous les deux courbes, est même plus évidente sur la dernière). Les valeurs départagées en trimestres démontrent d'une facon nette la différence entre les deux groupes : d'octobre à décembre il y a deux fois plus d'élèves malades que de juillet à septembre, tandis que la morbidité de la population extrascolaire ne change pas d'un trimestre à l'autre.

Tableau I

Répartition des cas de fièvre rhumatismale par trimestre quant à la population entière au dessus de 6 ans (A), aux écoliers et étudiants d'écoles supérieures (B), à ceux qui ne fréquentent pas les classes (C).

Trimestre	A	B	C
	(Nombre des cas)		
I.	448	322	126
II.	402	262	140
III.	354	238	116
IV.	680	556	124

Ces dates indiquent que le maximum d'automne de la courbe épidémique ne dépend point du froid et de l'humidité mais plutôt de la rentrée scolaire en septembre. En tenant compte de la période de latence post-infectieuse, il parait évident que nous pouvons compter sur l'augmentation du nombre des cas, pendant 1 à 3 mois à partir de la rentrée des classes qui établit la possibilité de contagion. La supposition se trouve donc confirmée par l'observation (Slater et Rosenbaum ont également constaté que les jeunes recrues tombent malades en très grand nombre pendant les trois premiers mois de leur incorporation). La courbe épidémique de la jeunesse scolaire influence d'une facon décisive celle de la population entière, car d'une part la majorité des cas provient de cette catégorie et d'autre part la morbidité extra-scolaire ne présente aucune variation saisonnière, de telle sorte que la soustraction de leur dates ne diminue que l'hauteur absolue de la courbe sans en changer sa forme.

Ainsi donc ce n'est que le maximum secondaire de mai qui soit resté sans explication. Quoiqu'il ait montré des valeurs inférieures à celles des mois d'automne et n'a point influencé — par suite de son isolation — la moyenne du trimestre, il ne peut être cependant passé sous silence étant présent sur chaque courbe.

Quant à son origine, nous avous cru devoir tenir compte d'abord des facteurs purement téchniques. Le décret ministeriel concernant la déclaration obligatoire n'ayant paru qu' au mois de mai, on a pu supposer que des cas antérieurs à cette date ont été enrégistrés à tort comme survenus lors de la déclaration tardive. Il s'est avéré cependant, que la majorité des cas du mois de mai était formée d'apprentis du bâtiment logés dans les mêmes internats scolaires ou industriels. Ensuite, il a pu être établi que l'année scolaire des écoles professionelles de l'industrie du bâtiment aussi bien que d'autres écoles techniques ne commence point en septembre, mais le 1er avril. Nous avons donc séparé les dates de morbidité des apprentis et des élèves d'autres écoles ; le résultat est présenté dans la fig. 3. : la courbe basse et presque horizontale pour les apprentis comporte une pointe bien aigue en mai et qui manque au graphique des étudiants.

Scanned with OKEN Scanner

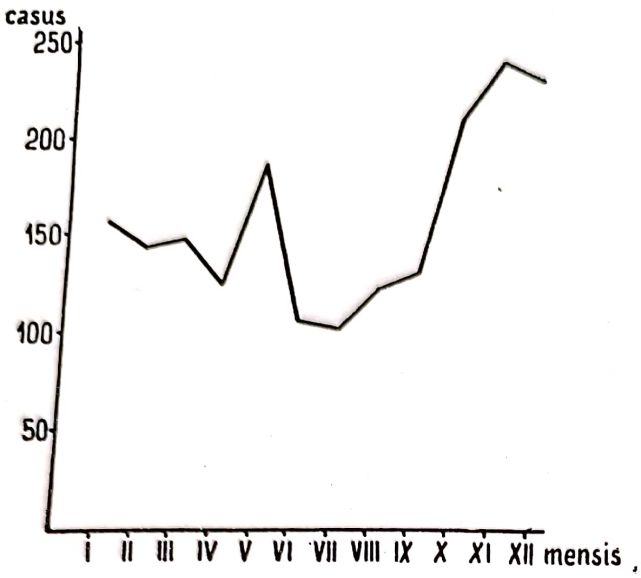


Fig. 1. — Cas de fièvre rhumatismale dans la population au-dessus de 6 ans pendant chaque mois de 1961.

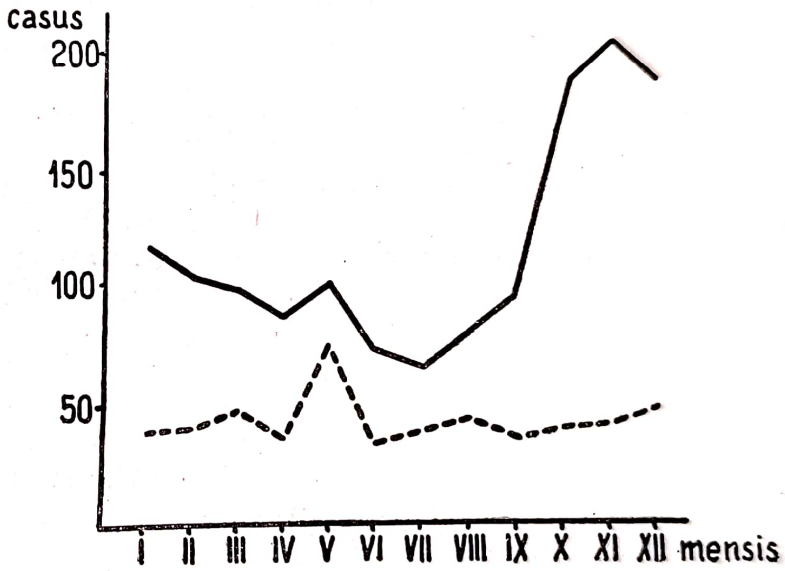


Fig. 2. — Morbidité mensuelle des écoliers (ligne en traits pleins) et de la population extra-scolaire au-dessus de 14 ans (ligne brisée).

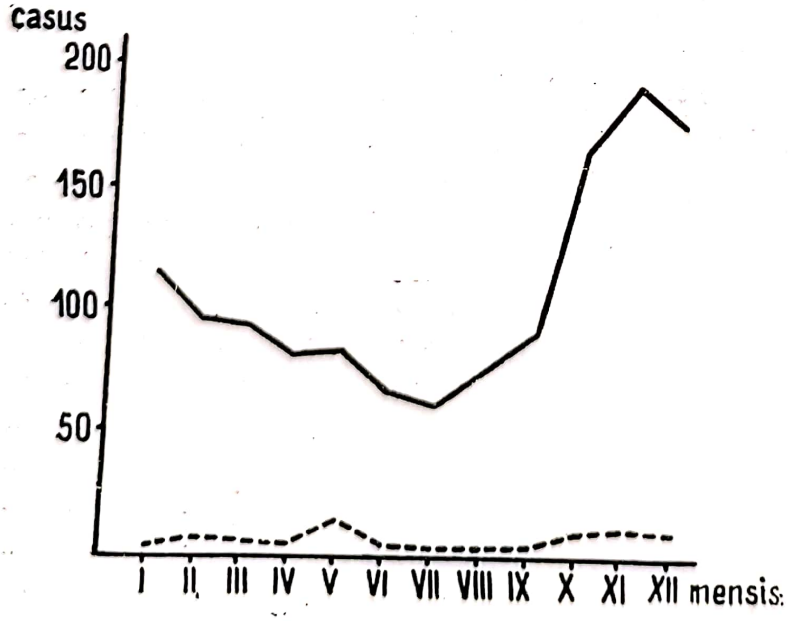


Fig. 3. — Morbidité mensuelle d'apprentis industriels (ligne brisée) et d'écoliers d'autres établissements scolaires (ligne en traits pleins).

Scanned with OKEN Scanner

L'analyse statistique des données sur la population extra-scolaire est plus difficile à établir puisque leurs conditions de vie et sources de contagion n'ont pas le même dénominateur commun.

Nous devons cependant tenir compte du fait que les conditions de morbidité des apprentis du bâtiment ne restent pas sans effet sur celles de leurs confrères adultes, avec lesquels ils partagent non seulement le même chantier mais souvent aussi la même habitation. Le contrôle des déclarations a révélé en réalité qu'un nombre exceptionel d'ouvriers du bâtiment adultes sont tombés malades en mai ; en retirant leurs données de la courbe extrascolaire, on fait diparaitre presque totalement la pointe de mai.

En ce qui concerne la repartition selon l'âge, notre statistique a montré que — nonobstant la prédominance des classes soumises a l'enseignement obligatoire — la fièvre rhumatismale n'est pas rare dans la population infantile de 3 a 6 ans. Budapest a enregistré 36 cas dans cette catégorie par rapport aux 1 221 malades au-dessus de 6 ans. En chiffre rond, dans 3% de ceux atteints par la fièvre rhumatismale, l'infection se produit donc tout d'abord pendant la première enfance. Sans avoir à notre disposition des données numériques concernant le passé, le fait clinique nous ramène strictement au fait que la fréquence est bien plus élevée aujourd'hui qu'auparavant. Le problème s'est donc posé ainsi : vu la multiplication des écoles maternelles, des jardins d'enfants et l'augmentation du nombre des petits enfants élevés en communauté, toutes ces réalités ne sont elles pas responsables de cette évolution? D'après les données fournies par la section d'éducation du conseil municipal de Budapest 48.6% des enfants entre 3—6 ans fréquentent l'école maternelle, tandis que 51.7% ne la fréquentent pas. Cependant, parmi les 36 petits enfants atteints de fièvre rhumatismale 24 appartiement au premier groupe et seulement 12 au second, 6.4 des cas pour 10.000 enfants dans les écoles maternelles et 3.0 seulement pour le même nombre d'enfants élevés en famille. La vie commune dans les instituts d'éducation joue donc un rôle principal dans l'extension de la fièvre rhumatismale parmi les petits enfants.

Dans la pathogenèse de la fièvre rhumatismale — abstraction faite du rôle non entièrement éclairci du microorganisme — la littérature attribue une haute importance à plusieurs facteurs accessoires : mauvaise situation sociale, climat, saison, âge. On est d'avis depuis longtemps — surtout les auteurs anflais et américains — que cette maladie se manifeste plus souvent dans les familles pauvres et parmis les clients des polycliniques que parmis ceux des consultations privées. Perry et Ronerts ont souligné il y a un quart de siècle que le rôle pathogénique de la situation sociale est dû avant tout aux mouvaises conditions d'habitation et à la vie étroitement commune dans des locaux mal aérés et trop encombrés. „The effect of poverty is due to overcrowding" écrira 20 ans plus tard également Bywaters. Le fait que l'alimentation peu suffisante en quantité et en qualité, n'est pas exclusivement responsable, est prouvé par la morbidité souvent massive des recrues au cours des mois qui suivent leur incorporation, méme étant mieux nourris à la caserne que dans leur foyer. Le climat peut également produire son effet de la méme façon : Paul et Dixon ramènent aussi la morbidité particulièrement divergente des états septentrionaux et méridionaux de U.S.A. au fait que la population pauvre de

Scanned with OKEN Scanner

ces derniers étâts est obligée de vivre en grand nombre dans des logements étroits comme celle de la région nordique bien plus inhospitalière. Nos résultats indiquent de même que les fluctuations saisonières de la maladie, parmis les populations infantiles et adolescentes atteintes en premier lieu sont dûes aux conditions d'étroite communauté dans les écoles. L'apparente disposition de l'âge n'en est pas moins indépendante non plus ; nos données concernant les petits enfants élevés dans les écoles maternelles et en famille le prouve clairement. Chaque facteur prédisposant à la fièvre rhumatismale exerce son action dans l'encombrement des locaux fermés, dans la multiplication de la possibilité de contagion.

LITTÉRATURE

1. BYWATERS E. G. L., — in : Rheumatic Fever. Epidemiology and Prevention. Ed. : A. Cruickshank and A. Glynn. Oxford. Blackwell, 1959, 103.
2. COBURN A. F. cit. VAUBEL, E. — Der akute Gelenkrheumatismus, Dresden-Lepzig : Steinkopf, 1938.
3. CHAVEZ, J. — *Amer. Heart* J., *24* : 88, 1942.
4. CHURCH B. E. — Cit. SCHOLMERICH P.
5. DIETRICH S. — Rheumatische Kreislaufschäden. Dresden-Leipzig., Steinkopf, 1938.
6. FRIEDBERG GH. — Diseases of the heart. II. ed. Philadelphia.

6a GARCIA-PALMIERI N. R. — Saudners, 1958. *Amer. Heart J.*, 1962, *64* : 577.

7. GLOVER J. A. — *Lancet*, 1939. I. 465.
8. HUDLUND P. — Rheumatic Fever. Epidemiology and Prevention. Ed. A. Cruickshank and A. Glynn. Oxford, Blackwell, 1959, 49.
9. PAUL J. R. — The epidemiology of rheumatic fever and some of its public bealth aspects, II. ed., New-York, 1943.
10. PERRY C. B., TROBERTS J. A. F. — *Brit. Med. J.*, 1937, II, 154.
11. SCHÖLMERICH P. — Erkrankungen des Endokard. In : Handb. Inn. Med. IV. Aufl. IX/2. Springer, Berlin, 1960. 558.
12. SEEGAL D., SEEGAL B. C. — J. *Amer. med. Ass.*, 1927, *89* : 11.
13. SLATER J. D. H., ROSENBAUM, S. — *Ann. Rheum. Dis.*, 1929, *18* : 285.
14. SYDENHAM TH. — Cit. BYWATERS E. G. L.,,

REZUMAT

De multă vreme se cunoaşte faptul că numărul bolnavilor atinşi de febră reumatismală creşte în mod remarcabil în lunile de toamnă şi iarnă. Studiul statistic a demonstrat că acest fenomen nu se datoreşte, aşa cum s-a presupus, frigului şi umidităţii, ci mai degrabă deschiderii cursurilor şcolare. Din cercetarea datelor furnizate de 1 884 de cazuri urmărite în 1961 a reieşit că acest maxim se referă numai la curba de morbiditate înregistrată pentru învăţământul primar, secundar şi superior ; el nu apare în sînul populaţiei extraşcolare. În ce priveşte copiii în vîrstă de 3—6 ani, boala este de două ori mai frecventă în grădiniţele de copii, faţă de copiii crescuţi acasă. În concluzie, rolul principal în răspîndirea febrei reumatismale printre copii şi adolescenţi revine vieţii în comun duse în şcoli.

РЕЗЮМЕ

Уже давно известно, что в течение осенних и зимних месяцев число больных страдающих ревматической лихорадкой значительно увеличивается. Статистические исследования установили, что это явление не является, как это предполагалось, следствием холода и повышенной влажности, а скорее связано с началом учебного года. В результате рассмотрения данных, относящихся к 1 884 случаям взятым под наблюдение в 1961 г., установлено, что этот максимум касается лишь только кривой заболеваемости, зарегистрированной в области начального, среднего и высшего образования; это явление не наблюдается среди внешкольного населения. Что касается детей в возрасте от 3 до 6 лет, отмечено, что частота заболеваний вдвое больше в детских садах по сравнению с контингентом детей воспитываемых дома. В заключение отмечается, что основной причиной распространения ревматической лихорадки среди детей и подростков, является пребывание в школьных коллективах.

Scanned with OKEN Scanner

SUMARY

It is common knowledge that the number of rheumatic fever cases increases during autumn and winter. Statistical studies show that this phenomenon is in no way due to cold and humitidty, as had been previously supposed, but rather to the autumn school beginning. Data from 1884 cases registered during 1961 demonstrate that the autumn maximum is characteristic only for the morbidity figure of primary, secondary and high school students; it is lacking in extraschool people. Among 3 to 6-year-old children the disease is twice more frequent in nursery homes than in children brought up at home.

Living in very close contact in schools is the main factor in spreading the rheumatic fever in children and adolescents.

RÉSUMÉ

Il est connu depuis fort longtemps que le nombre des malades atteints de fièvre rhumatismale augmente d'une façon remarquable pendant les mois de l'automne et de l'hiver. L'étude statistique démontre que ce phénomène n'est point du au froid et à l'humidité — comme on l'a supposé jusqu'a présent — mais plutôt à la rentrée automnale des classes. Il s'avère de l'examen des données de 1884 cas enrégistrés en 1961 que le maximum d'automne est caractéristique uniquement à la courbe de morbidité des élèves de l'enseignement primaire, secondaire et supérieur; il n'existe pas dans la population extrascolaire. Parmi les enfants agés de 3—6 ans, la maladie est deux fois plus fréquente dans les écoles maternelles que parmis ceux qui sont élevés dans la famille. Dans la propagation de la fièvre rhumatismale parmi les enfants et les adolescents, c'est la vie en communauté étroite des écoles qui joue le rôle principal.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TOTAL REPLACEMENT OF THE HEART BY A PUMP INSIDE THE CHEST

WILLEM J. KOLFF, M. D. *

The magnificent, unique collection of medical histories assembled in the archives of ASCAR would indicate precisely where our present therapy of cardiac disease fails, and where and in how many patients life comes to an end by lack of function of its most vital organ, the heart. Thus it is possible that the work conceived and accomplished by Professor Iliescu, whom we honor in this book, will lead to an accurate estimate of the number of patients who might be offered a worthwhile existence if their own hearts each could be replaced by a reliable and well-functioning pump. The question of whether or not such a pump inside the chest would be acceptable, desirable, and economically justifiable must be considered in the light of the only alternative — death. Philosophic questions, however, may well be postponed until it will have been shown that a pump that will function inside the chest is available, reasonably reliable, and can replace an animal's heart for some time.

Our own preliminary experiments to replace the animal heart with an artificial pump started on December 12, 1958. A dog's heart was removed, a plastic heart was placed inside the chest and the chest was closed. The mechanical energy to drive the artificial heart came from a reciprocating pump and an oscillating column of air via a plastic tube through the chest wall. During the following years, slow but steady progress has been made. In January, 1959, a dog was kept alive for a few hours after its heart had been removed and had been replaced by an artificial heart driven by five solenoids. A solenoid is a type of electromagnet. The following year experiments were performed with artificial hearts driven by small, commercially available electromotors. The most ingenious of these had a small electromotor that swung like a pendulum in the middle of the heart, compressing alternatingly right and left ventricles.

* From The Department of Artificial Organs,
The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio.

All electrically driven devices so far have the disadvantages of being heavy, relatively inefficient, and heat-producing. For a given size, the power they exert is limited. In December, 1960, we therefore returned to air-driven pumps. They ar lightweight, strong, and can be adapted to

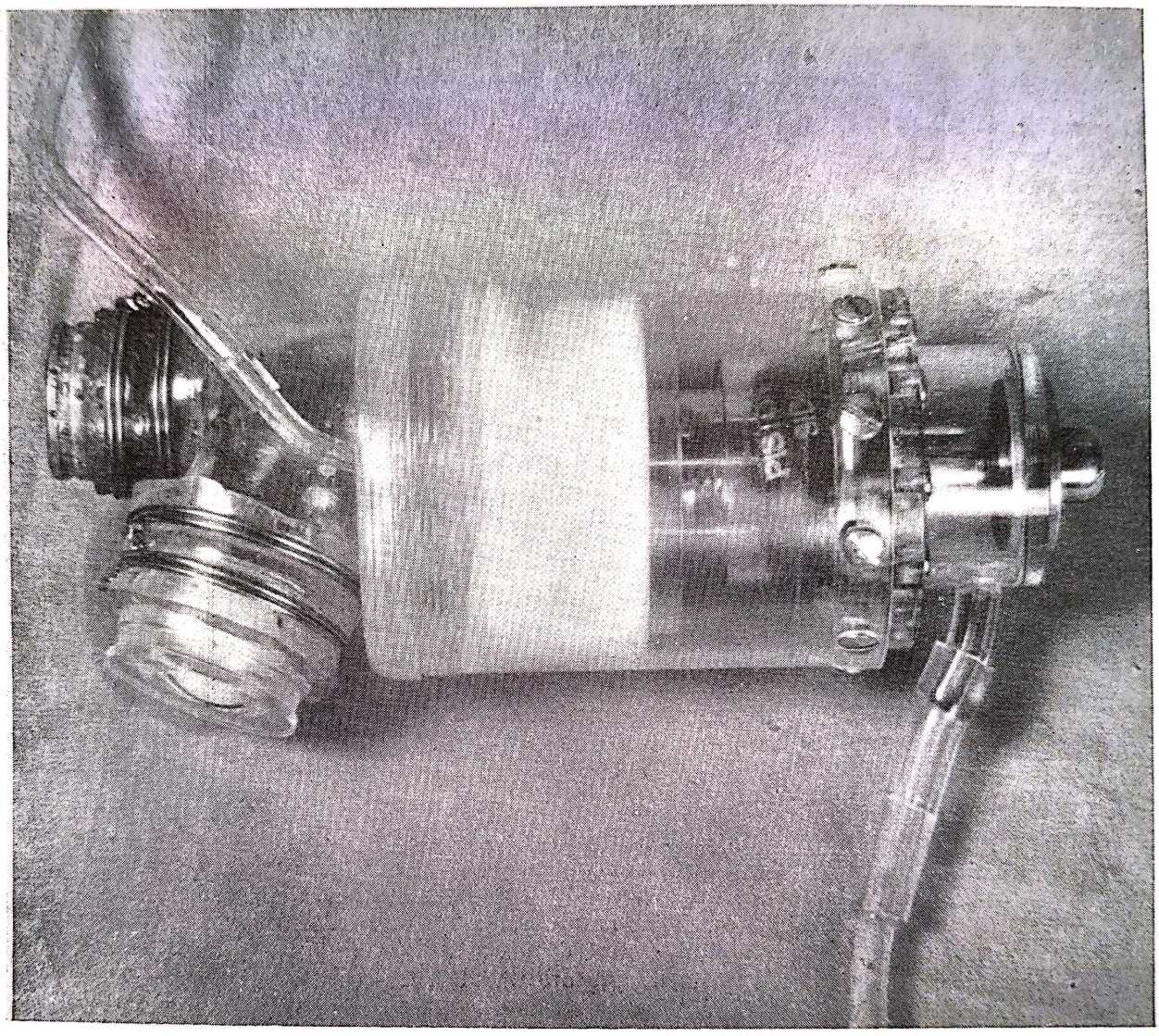


Fig. 1. — Air driven Bellofram heart. One ventricle only with the valves mounted on it. On the right side a small Bellofram receives the compressed air and on the left side a large Bellofram moves the blood.

the space available in the chest. Their power is almost unlimited. There is no problem with production of heat, unless narrow tubing is used. Admittedly, air-driven pumps have the disadvantages that one or two tubes must enter the chest and the power supply must be carried on the outside. However, this external power supply can be relatively simple

Scanned with OKEN Scanner

and portable. The tubes running into the chest need have no larger inside diameter that 1/8 inch when air is used an 1/32 inch when helium is used.

One disadvantage of most gas-driven artificial hearts is that the cardiac output is somewhat difficult to determine. I believe that Doctor

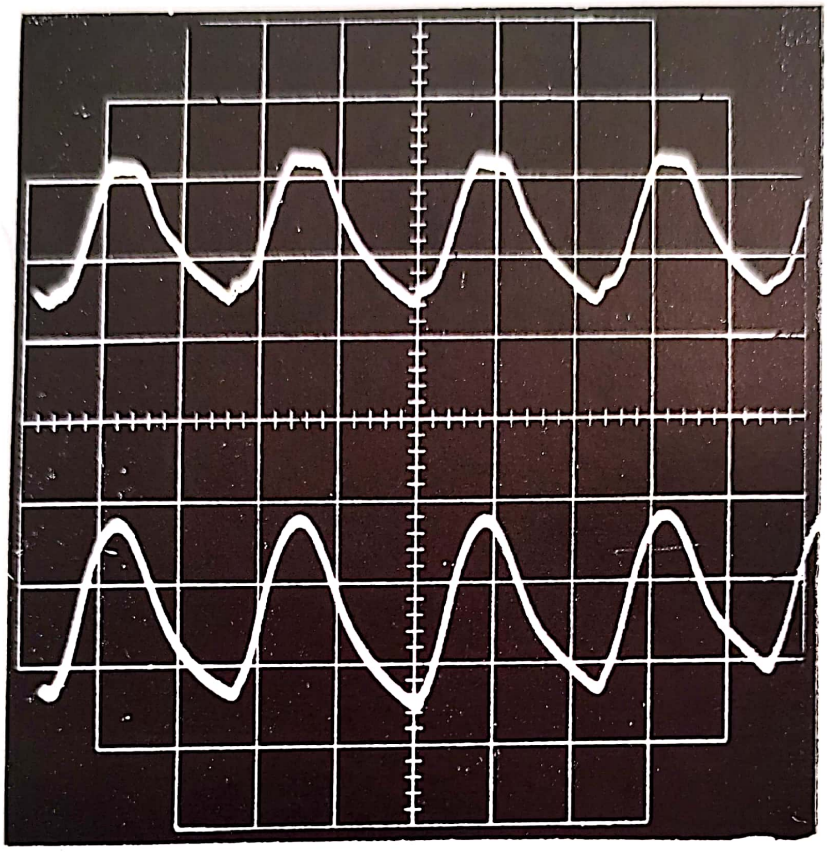


Fig. 2. — Oscilloscopic tracings from the Bellofram heart. Upper tracing represents the movements of the piston of the left ventricle. Lower tracing represents movement of the piston of the right ventricle while the artificial heart is sustaining the dog s circulation and the chest has been closed. Only the midportion of the maximal excursion of each piston is used. The left piston hesitated in the up (systole) position while this picture was taken

Iliescu would agree with me that it would be of great importance to know at all times the cardiac output. For the natural heart this is the one parameter that so far escapes continuous recording. Although numerous methods are available to measure the cardiac output during short intervals of time or by the implantation of flowmeters in experimental animals, clinicians so far have not had an easy, reliable or continuous recording of the cardiac output. We believe it to be of the utmost importance to the further developement of the experimental work with artificial hearts and, later, for its first clinical applications, if continuous recording of cardiac output of the artificial hearts were available. In some of the air-driven hearts (Fig. 1) that used pistons sealed off by rolling diaphragms or Belloframs, it was relatively easy to record the movements of both

Scanned with OKEN Scanner

right and left ventricular pistons by placing a linear transducer in the structure. Figure 2 is a photograph of an oscillogram of the movements of the left and right ventricles of such an artificial heart inside the chest of a dog. Since the diameter of the piston and the excursion

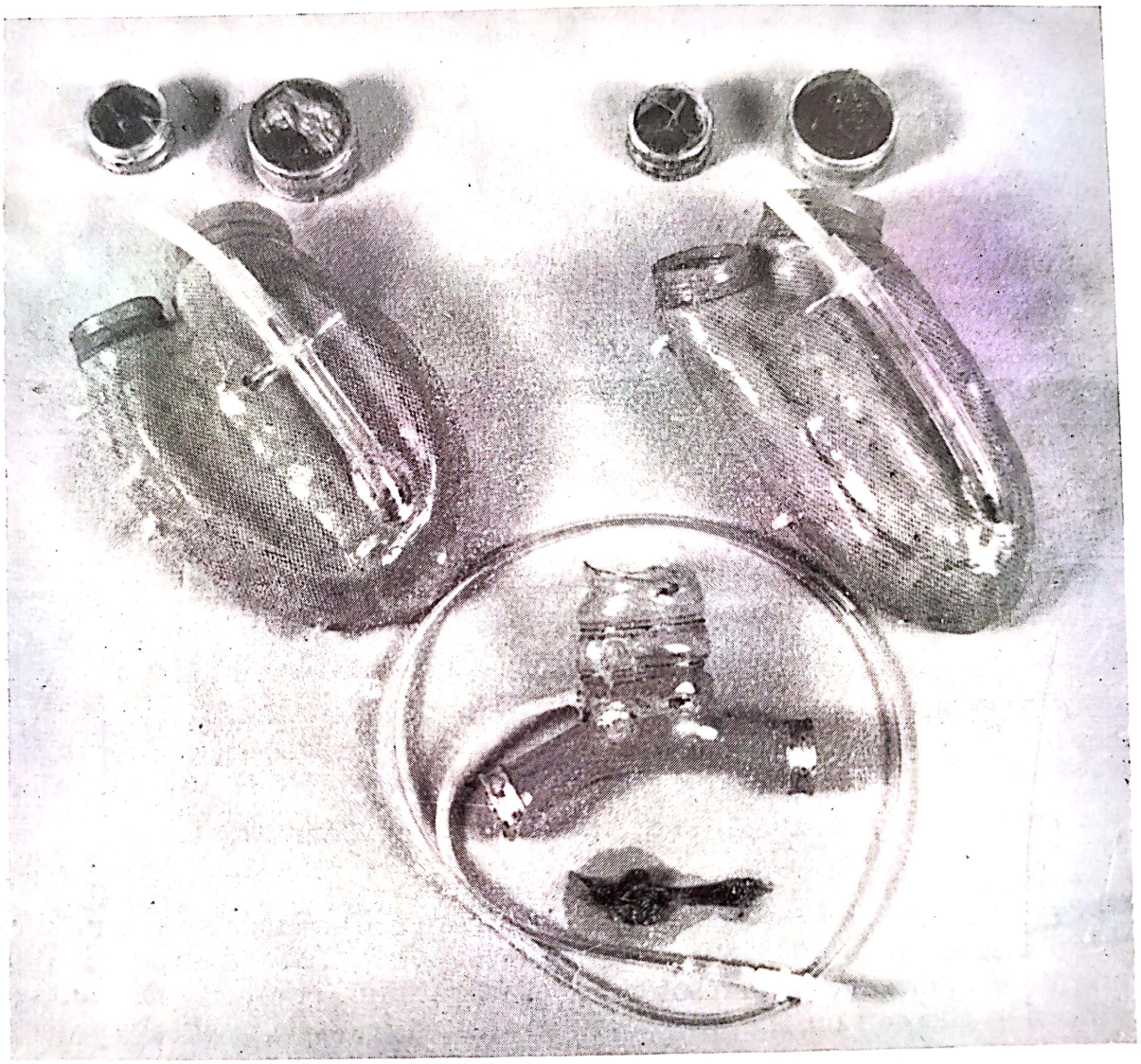


Fig.3. — Photograph showing an artificial heart consisting of a right ventricle and a left ventricle and the appropiate valves above each. The right atrium with its connecting pieces for the inferior and the superior vena cava is below. At the bottom is a clot of thrombus removed from the heart. Such clots form emboli and cause death of the animal. Other clots can be seen in some of the valves. The ventricles are driven by compressed air that enters through the tubes that can be seen. The tube on the right atrium is for measuring pressure and taking samples of blood.

of the piston are known, assuming that the vales do not leak, computing of the cardiac output is a simple matter. In one of our machines made for us by Mr. Kirby Hiller of the National Aeronautics and Space Administration this computing is done automatically, and the cardiac output in liters per minute is offered on a dial. Airdriven artificial hearts

Scanned with OKEN Scanner

that have ventricles shaped like natural ventricles fit more easily inside the chest (Figure 3). Such a heart is essentially a sac within a rigid housing, and the compressing gas is pressed between the sac and the housing. After considerable experimentation, coils were constructed which can be

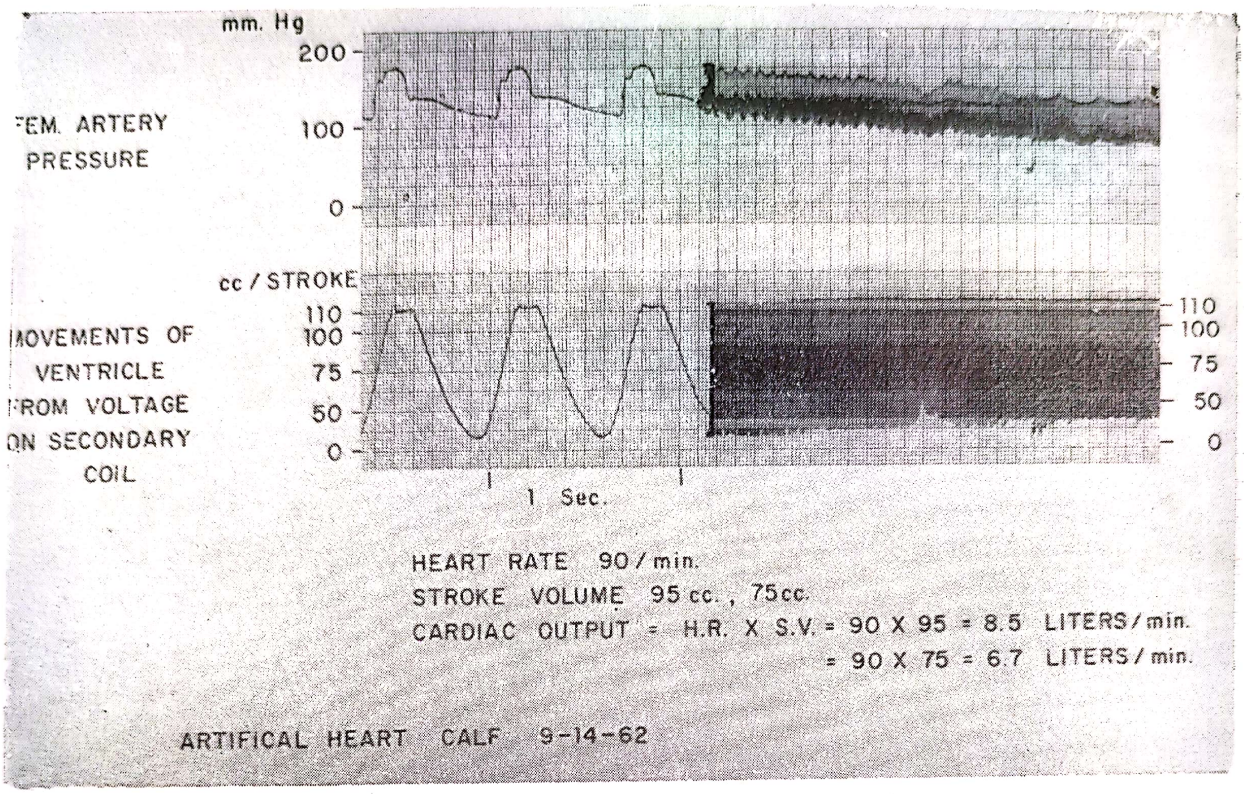


Fig. 4. — Determination of cardiac output from heart rate (H.R.) x stroke volume (S.H.). There is a coil on either side of the artificial left ventricle and an alternating current is going through one of them. The lower curve shows the voltage induced on the secondary coil. It indicates ventricular volume. The tracing of the femoral pressure indicates a blood pressure of 176/110 at the beginning of the tracing. The calf weighed 70.5 kilograms.

used to indicate the cardiac output. Two large coils of insulated multiple-strand wire are placed on either side of each ventricle. When an alternating current of 5,000 cycles per second is sent through one coil, the voltage induced in the coil on the other side of the ventricle is inversely proportional to the distance between the two coils and the filling of the ventricles.

Figure 4 is a photograph made recently during an experiment in a calf. The calf's heart had been removed while the animal's circulation was maintained by a heart-lung machine. When this machine was stopped the two air-driven ventricles replaced the natural heart, and the tracing was made shortly thereafter. The upper tracing shows the femoral arterial pressure. The lower tracing shows the actual movements of the ventricular wall of the left ventricle and indicates that during the time that this tracing was made the cardiac output ranged between 7 and 8 liters. In the last few years we have been able to maintain dogs up to 24 hours or a little longer after total replacement of their hearts with pumps. In each case the chest was closed and the animal was allowed to wake up. They drank water, barked, and wanted to be petted just like normal dogs. However, after from 12 to 26 hours, thrombi formed in the arti-

Scanned with OKEN Scanner

ficial heart inside the chest. Usually, the thrombi originated from the valve sites. Emboli broke loose and killed or crippled the animal. Although the circulation in such dogs can be maintained for a much longer time, there was no point in doing so once the animal was obviously sick. The occurrence of thrombi was foreseen. For many years Dr. V. Mirkovitch in our department has studied the occurrence of thrombosis on plastics placed inside the dog's heart.* It was concluded that the surfaces subject to movement should be smooth; that no pockets of low-velocity flow should be allowed, and that suture lines should be shielded from the bloodstream. Plastics subjected to higt-velocity flow are less likely to be covered by thrombi. Ball valves fulfill the requirements outlined above, and smooth silicon rubber (silastic made by Dow Corning) currently seems to be the best material for the walls of the artificial hearts.

The dog may be a good animal in which to study the occurrence of thrombosis, but is a miserable animal from the point of view of avoiding thrombosis either on heart valves or on artificial hearts. Ball valves, for example, have proved to be practical in man, but invariably cause thromboembolization in the dog. Perhaps the calf is a more favorable subject to accept artificial valves or a total artificial heart. We have, therefore, transferred our experimental endeavors from dogs to calves. We remade our implantable artificial hearts from dog size to calf size. The adoption of the calf as the experimental animal has the additional advantage that we are now within range of the size of the adult human heart, and that the experimental operation is more realistic from this point of view. Whether or not we shall succeed in our attempts to maintain a calf without a natural heart for any length of time is too early to tell; but there is no doubt in our minds that the symbol of life, the site of love, and the habitat of the soul — the human heart — will ultimately be replaced by a simple man-made pump.

The work described herein was performed together with other members of the Department of Artificial Organs; Dr. T. Akutsu, Dr. V. Mirkovitch, Mr. Stephen Topaz and, lately, Mr. Jack Kolff.

The work was supported by Grant H-4448 of the National Institutes of Health.

For References See :

Willem J. Kolff, „An Intrathoracic Pump to Replace the Human Heart: Current Developments at the Cleveland Clinic", CLEVELAND CLINIC QUARTERLY, Vol. 29, Number 2, April 1962, Page 107.

TRANSACTIONS, American Society for Artificial Internal Organs, 1962. (Can be ordered from Dr. George E. Schreiner, Georgetown University Medical Center, Georgetown University Hospital, Washington 7, D.C.)

---

* The results and the principles derived from these experiments can be seen on a motion picture film that is available on request.

Scanned with OKEN Scanner

REZUMAT

Între 1958 şi 1960, autorul a experimentat, în vederea înlocuirii inimii, diverse tipuri de pompe artificiale; ulterior a încercat la câini şi la viţei o pompă condusă cu aer, pompă puternică şi uşoară, care poate fi bine adaptată în spaţiul disponibil în torace. Provizia de energie este exterioară corpului, dar relativ simplă şi portabilă. Transmisia energiei se face prin 1—2 tuburi, care intră în torace. O inimă artificială condusă cu aer este în esenţă un sac într-o carapace rigidă; gazul comprimat este presat între sac şi carapace.

РЕЗЮМЕ

За период, истекший между 1958 и 1960 гг, автор проэкспериментировал в целях замещения сердца различные типы искусственных насосов; впоследствии он испытал на собаках и телятах мощный воздушный насос легкого типа, который можно хорошо приспособить в имеющемся в грудной клетке пространстве. Питание энергией производится извне, причем его осуществление не связано с затруднениями, а установка отличается портативностью. Передача энергии производится через 1—2 турбки, входящие в грудную клетку. По существу искусственное сердце, приводимое в действие воздухом, представляет собой мешок, расположенный в ригидном панцире. Сжатый газ нагнетается между мешком и панцирем.

ABSTRACT

Between 1958 and 1960, the author carried out experiments with a view to replacing the heart by various types of artificial pumps; subsequently, he attempted to adapt in dogs and calves a powerful, light, air pump, readily applicable in the available space within the thorax. Energy is supplied from outside the body, but the apparatus is fairly simple and portable. Energy is transmitted by 1—2 tubes, penetrating into the thorax. An artificial air-heart is essentially a bag with a rigid envelope, air being compressed between the bag and the envelope.

RÉSUMÉ

Pendant la période 1958—1960, l'auteur a expérimenté, en vue du remplacement du coeur, divers types de pompes artificielles; il a ultérieurement essayé d'employer, chez des chiens et des veaux, une pompe dirigée à l'aide de l'air, puissante et légère, pouvant être bien adaptée dans l'espace thoracique disponible. La provision d'énergie est extérieure au corps, mais relativement simple et portable. La transmission de l'énergie est réalisée par 1—2 tubes, qui pénètrent dans le thorax. Un coeur artificiel dirigé au moyen de l'air est en essence un sac dans une carapace rigide; le gaz comprimé est pressé entre le sac et la carapace.

Scanned with OKEN Scanner

DATE TEORETICE ŞI PRACTICE PRIVIND UTILIZAREA STOPULUI CIRCULATOR COMPLET ÎN CHIRURGIA INIMII

V. *MARINESCU*, membru corespondent al Acad. R.P.R., *M. IONESCU* şi *E. PĂUŞESCU*

Din gama posibilităţilor tehnice de abordare a inimii pentru corectarea chirurgicală a variatelor leziuni congenitale şi dobîndite face parte şi ultima şi cea mai impresionantă metodă de lucru : stopul circulator complet de lungă durată realizat la temperaturi joase induse cu ajutorul unui aparat inimă-plămîn artificial.

Avantajele incontestabile ale acestei metode au făcut ca aplicarea sa în clinică să devină de mare utilizare nu numai în domeniul chirurgiei cardiace, ci şi în cel al chirurgiei marilor vase şi al neurochirurgiei.

Limitele şi posibilităţile acestei metode au necesitat o solidă fundamentare teoretică şi experimentală pentru că indicaţiile de utilizare s-au demonstrat a fi controversate nu numai în ceea ce priveşte relaţia cu actul operator reparator, ci şi în fondul chestiunii, inocuitatea sau nocivitatea bolii.

În scopul de a cunoaşte comportarea organismelor la temperaturi joase, în afara datelor din literatură şi în paralel cu utilizarea în clinică a metodei pe un număr de peste 60 de bolnavi operaţi pentru corectarea defectelor cardiace congenitale, am întreprins încă din 1960 o serie de studii clinice şi experimentale, care ne-au permis formularea unor concluzii practice interesante.

În cele ce urmează vom prezenta o parte din datele obţinute de noi, unele cu caracter inedit, privind comportamentul metabolic şi hemodinamic al organismelor în cursul hipotermiei profunde şi al stopului circulator complet.

A. *Metabolismul cerebral în hipotermia profundă*

Sînt autori (1, 2, 3, 4) care au publicat recent date potrivit cărora s-ar putea considera că ţesutul cerebral a făcut proba unei toleranţe remarcabile faţă de scăderea temperaturii sale la niveluri termice foarte

10 — c. 4871

Scanned with OKEN Scanner

joase. Modificările electrogenezei cerebrale, a căror incertitudine prognostică este cunoscută, sau modificările anatomoclinice ale creierului după hipotermie profundă, constituie faptele principale — dacă nu exclusive — de argumentare a acestei afirmații.

Totuși, alte cercetări, de asemenea recente, semnalează că după perfuzii totale cu sînge rece apar tulburări clinice (5, 6, 7), care traduc leziuni cerebrale, reversibile sau ireversibile. Aceste leziuni au fost atribuite fie blocării anumitor arii vasculare cu agregate trombocito-leucocitare (2, 8), fie vasoconstricției produsă prin însăși scăderea temperaturii (5, 6, 9, 10) sau prin acțiunea hiperoxigenării (6, 11), fie, în sfîrșit, degradării hipoxice a sistemelor energo-enzimatice cerebrale în condițiile prelungirii stopului circulator peste 20 de minute, temperatura țesutului fiind 10° (12).

Din studiul *in vitro* al respirației tisulare cerebrale și din cercetările polarografice și oximetrice efectuate de noi pe loturi experimentale mari de animale supuse hipotermiei profunde (25), se desprind următoarele fapte :

1. Determinarea prin metoda Warburg-Barcroft a consumului de oxigen de către țesutul cerebral nu poate constitui un criteriu de orientare în ceea ce privește durata fiziologic permisă a stopului circulator în hipotermia profundă. Într-adevăr, la 6—8°, 100 g creier conțin la un moment dat aproximativ 1,69 ml oxigen (determinare polarografică), oxihemoglobina sîngelui arterial fiind 98%, iar a celui venos jugular de 94%. La această temperatură, cele 100 g creier consumă 0,42 ml oxigen/min. (determinări *in vitro*). Depozitele de oxigen al țesutului cerebral nu ar permite după aceste date decît un stop circulator de maximum 4 minute, ceea ce contravine evidenței experimentale.

De altfel, chiar în condiții de normotermie (38°) există discrepanță între datele privind rezervele de oxigen al creierului (1,69 ml/100 g țesut cerebral la o saturație de oxihemoglobină a sîngelui arterial de 98% și a sîngelui venos jugular de 74%) și consumul de oxigen (2,46 ml oxigen/100 g țesut/min.), pe de o parte, care teoretic nu ar trebui să permită un stop circulator mai mare de 40 de secunde și evidența experimentală, — pe de altă parte — care arată posibilitatea redresării animalului după un stop circulator de 3—4 minute. La concluzii similare, dar la durate chiar mai mici, ajunge Kety (13), care calculînd rezerva de oxigen al creierului (vase de sînge și țesut cerebral) găsește că oxigenul existent este suficient pentru un stop circulator de numai 10 secunde.

Dimpotrivă, determinarea concentrației de oxihemoglobină în sîngele arterial și jugular și a presiunii parțiale a O_2 în țesutul cerebral înainte și la capătul perfuziei artificiale, însoțită de coborîrea temperaturii la 6—8°, justifică datele clinice care arată posibilitatea redresării totale a animalului după o perioadă atît de lungă de întrerupere a circulației la această temperatură. Pentru acest motiv, cele două metode de cercetare (diferența de oxigenare arterio-venoasă cerebrală și mai ales polarografia în țesut) reprezintă criterii valoroase experimentale de estimare a duratei maxime permise de stop circulator complet la un nivel termic dat.

În ceea ce privește diferența arterio-venoasă a saturației hemoglobinei cu oxigen este de semnalat faptul că ea își pierde valoarea de criteriu obiectiv de apreciere a duratei stopului circulator pentru tempe-

Scanned with OKEN Scanner

raturi foarte scăzute, dat fiind că în acest caz ea este mai curînd expresia unei restricții obligatorii a difuziunii oxigenului, ca urmare a creșterii stabilității oxihemoglobinei decît a unor cerințe tisulare satisfăcute (14).

2. Efectul scăderii temperaturii asupra consumului de oxigen și asupra activității monoaminooxidazelor și a d- și l-monoaminoacidoxidazelor cerebrale se manifestă printr-o depresiune progresivă, evidențiată imediat sub 36°, în cazul celui de al doilea ridicată și numai sub 30° în cazul celui dintîi. La 36°, activitatea monoaminooxidazelor cerebrale și a d- și l-monoaminoacidoxidazelor reprezintă 52% din valoarea consumului global de oxigen, pe cînd la 6° ea reprezintă 69%, ceea ce înseamnă că la nivelul termic foarte scăzut, în țesutul cerebral, activitatea transportorilor hemoproteici de electroni este deprimată într-o măsură mai mare decît aceea a transportorilor flavoproteici (15).

Această depresiune metabolică este parțial reversibilă, chiar după 24 de ore de conservare a acestui țesut la +2°. În asemenea condiții, consumul de oxigen la 36° reprezintă aproximativ 52% din consumul înregistrat înaintea refrigerării, iar activitatea monoaminooxidazelor și a monoaminoacidoxidazelor aproximativ 51% din activitatea lor inițială.

Stopul circulator în hipotermie profundă limitează însă reversibilitatea depresiunii metabolice produsă de scăderea temperaturii organismului.

Predominanța funcțională a transporturilor flavoproteici de hidrogen sau electroni în țesutul cerebral față de cei hemoproteici la temperaturi joase, în comparație cu temperatura normală, permite să se presupună că în primul caz, hidrogenul eliberat din substrat nu mai este transferat oxigenului pe calea majoră, complexă, cuprinzînd una din cele două codehidrogenaze, o flavoproteină, citocromii și citocromoxidază (16), ci direct după tipul de activitate al d-aminoacidoxidazei. Intervenția acestui mecanism ar putea fi acceptată dacă se ia în considerație faptul că în cursul răcirii organismului, solubilitatea oxigenului în plasmă crește pe măsură ce temperatura scade, dar probabil că se limitează numai la această perioadă.

Mai mult chiar, între observațiile noastre privind evoluția pO_2 și pOR în țesutul cerebral în cursul perfuziei artificiale și al hipotermiei profunde (17) există cîteva date care justifică și adoptarea unui alt punct de vedere :

a) cu un aport sanguin constant, dar subliminar, se poate realiza o evoluție divergentă a acestor indicatori, în timp ce pOR crește, deci în timp ce activitatea metabolică se intensifică crește și pO_2 ;

b) deși la 36° în stop circulator pO_2 în țesut devine 0, rH_2 indică încă existența unei activități metabolice tisulare.

Aceste observații s-ar putea explica prin faptul că în anumite circumstanțe, ca hipoxia, hipotermia, ischemia și altele, oxigenul liber devine în procesul respirator al țesuturilor un acceptor „eventual" de electroni și este substituit de alți acceptori de hidrogen și electroni (glutationul etc.).

3. Rezultatele obținute prin cercetările experimentale de mai sus aduc, alături de unele observații clinice, documente metabolice care arată că după întreruperea circulației creierului, timp de 45—60 de minute la 6—8°, activitatea metabolică a acestui țesut se reia în condiții aproape

Scanned with OKEN Scanner

normale. Posibilitatea unei astfel de întreruperi a circulației se motivează deci, și pe baze metabolice.

Coroborarea cercetărilor noastre cu unele date din literatură comportă o serie de implicații teoretice de deosebită valoare în ceea ce privește metabolismul cerebral în condiții de hipoxie, eventual asociată cu hipotermie. Așa cum s-a arătat, depozitele de oxigen al creierului sînt insuficiente pentru a justifica desfășurarea activității metabolice a celulelor nervoase pe toată durata stopului circulator, atît la 38°, cît și la 6—8°. Modificarea ritmului de utilizare a oxigenului tisular, evidențiată prin polarografia în țesut și diferența de oxigenare arteriovenoasă cerebrală în timpul stopului circulator, sugerează probabila trecere a metabolismului cerebral de pe procesele oxidative pe procese energoformatoare, care se desfășoară cel puțin pentru un timp, fie în condiții de anaerobioză, fie în condiții de utilizare mult mai rentabilă a oxigenului. O astfel de interpretare este susținută de o serie de date din literatură, care arată că :

a) respirația țesutului cerebral scade în anestezia profundă la jumătate din valorile normale, fără a produce tulburări neurologice (13);

b) timpul-limită de supraviețuire a creierului în stop circulator la 37° este de 3—4 minute (18);

c) stopul circulator de 10 minute nu produce nici o tulburare evidentă la animalele tratate cu doze mari de heparină (20), fenomen care are o corespondență clinică practică bine cunoscută;

d) la schizofrenici, în coma insulinică profundă, consumul de oxigen (în creier) scade cu 45 %, iar consumul de glucoză cu 83 %, fenomenul fiind reversibil (20);

e) în condiția *by-pass*-ului cardio-pulmonar total, în normotermie, consumul de oxigen al creierului scade cu 45 % (21);

f) limita la care apar modificări ale activității electrice a creierului se găsește dincolo de 55—65 % oxihemoglobină și 35 mmHg pO_2 în arteră și 28—42 % oxihemoglobină și 25 mmHg pO_2 în venă (22, 23);

g) în condiții de hipotermie moderată, cîinii pot respira azot 100 % timp de 25 de minute, fără modificări în traseul electroencefalografic (24).

Datele obținute din cercetările noastre (25) ne arată că presiunea parțială la care se află oxigenul în creier la sfîrșitul stopului circulator atît în normotermie, cît și în hipotermie este destul de mare, pentru a permite prelungirea duratei stopului, dacă fenomenul ar depinde exclusiv de rezervele de oxigen [echipamentul enzimatic al celulei nervoase poate extrage oxigenul dizolvat chiar și la concentrații de 0,005 mM (26)].

Toate aceste fapte limitează, pe de o parte, valoarea absolută a criteriilor de apreciere a duratei permise a stopului circulator, bazate pe studiul consumului și nevoilor de oxigen cerebral, lăsîndu-le doar valoarea de criterii de orientare, iar pe de altă parte, ele pun sub semn de întrebare clasica sensibilitate a celulei nervoase la anoxie (cel puțin ca efect direct al lipsei de oxigen) și lasă să se întrevadă posibilitatea metabolismului cerebral de a vira spre procese chimice capabile să utilizeze mai economicos oxigenul sau de a se priva pentru o perioadă de timp de acesta.

Glicoliza anaerobă, sursa de energie generată de acidul glutamic, de proteine, lipide, acizi nucleici și alți componenți, pe de o parte, și

Scanned with OKEN Scanner

perturbațiile în difuziunea sau utilizarea oxigenului în țesuturi, pe de altă parte, ar putea constitui ipoteze în explicarea acestor fapte, a căror verificare se proiectează probabil în viitor.

B. *Metabolismul miocardic în hipotermia profundă*

I. Cercetări clasice au arătat că la 36°, inima consumă pînă la 20% din oxigenul necesar întregului organism și că nu poate contracta decît o foarte redusă datorie de oxigen (0,06 ml/g țesut). Această constatare este în concordanță cu datele lui Mc Ginty Miller (27), care a demonstrat că miocardul folosește în condiții normale de aproape 8 ori mai mult acid lactic (5,16 mgm/100 g țesut/min.) decît glucoză (0,65 mgm/100 g țesut/min.) și cu acelea ale lui Bing (28) (29), care susține că 30—100% din substratul metabolic al acestuia este constituit de acidul lactic.

Hipoxia inversează raportul de utilizare acid lactic/glucoză.

Unele date (30, 31) tind să dovedească totuși că inima poate face o datorie mai mare de oxigen (1,5 ml/g țesut), că poate metaboliza în condiții de normotermie și aport suficient de oxigen o mare cantitate de glucoză (18% din glucoza plasmatică) și că glicogenul miocardic este mai ușor mobilizabil (5—8%/oră) decît s-a crezut pînă acum. Capacitatea inimii de a utiliza glucoza, independent de gradul saturației cu oxigen a sîngelui, explică posibilitatea de a-l reanima după un stop circulator de 15 minute la 36°, dacă s-a recurs la un aport masiv de glucoză (32).

Se știe de asemenea că mușchiul cardiac nu poate face stocaj de oxigen (33), dar este în schimb echipat cu un dispozitiv de sustragere maximă a acestuia din sînge și cu un mecanism glicolitic anaerobiotic capabil să devină sursă majoră de energie în condiții de hipoxie (34).

În experiențele noastre de hipotermie profundă, consumul de oxigen a scăzut cu peste 93% (la temperatura de 5—10°), în timp ce consumul de glucoză a crescut de 8,5 ori față de consumul normotermic (35). Aceasta dovedește că temperaturile foarte joase modifică echilibrul dintre arderile aerobiotice și arderile anaerobiotice. (În condițiile noastre experimentale, diferența arterio-venoasă a saturației cu oxigen a sîngelui coronarian a fost de 1,6% oxihemoglobină.)

Față de țesutul cerebral (25), punctul termic de conversiune a liniei metabolice a miocardului este situat mult mai jos. Datele obținute din determinarea comparativă a consumului de oxigen *in vitro* au arătat că pentru țesutul cerebral, acest punct critic este la 21°, iar pentru miocard la 12°.

Punctul termic critic al miocardului stabilit de Hannon (36), în studii *in vitro*, efectuate pe secțiuni Arrhenius, cu aceeași metodă, este mult mai mare (21°), dar datele noastre, cît și acelea ale lui Laborit (32) infirmă observațiile acestui autor.

Pînă la aproximativ 12°, miocardul nu-și reduce consumul de oxigen, ci dimpotrivă se pare că acesta poate să crească. Oricît de paradoxală ar părea această observație, noi o susținem pe baza următoarelor fapte:

1. Dintre animalele în hipotermie profundă, al căror consum miocardic de oxigen a fost studiat *in vitro*, 80% au furnizat date care arată o creștere de 12% a acestuia pînă la temperatura de 12°, cînd s-a produs brusc o scădere de 31% (35).

2. Activitatea monoaminoxidazelor şi a d- şi l-monoaminoacidoxidazelor din miocard, evaluată prin determinarea consumului de oxigen *in vitro*, evoluează după o curbă similară (37).

3. Presiunea parţială a oxigenului creşte brusc în creier la 22° şi în miocard la 14° (38).

4. Inima îşi încetează activitatea electrică în jurul temperaturii de 12°. Pînă la 16—18°, inima îşi reduce treptat ritmul, fără ca electrocardiografia să prezinte anomalii. O dată cu reducerea ritmului, forţa de contracţie a miocardului este de cîteva ori mai mare decît forţa de contracţie la 36° (39). Producerea de energie necesară efectuării unui asemenea travaliu se realizează pe seama arderii oxidative a glucozei (40).

5. Laborit (32) a observat că la temperatura normală cu un aport masiv de glucoză, reanimarea cardiacă este în general simplă după 15 minute de stop circulator, dar se produc leziuni cerebrale constante uneori ireversibile, în timp ce la 17° protecţia cerebrală este asigurată, dar reanimarea cardiacă devine adesea lungă şi dificilă.

Miocardul este singurul dintre ţesuturile studiate de noi (ficat, creier, rinichi, muşchi scheletal), care a prezentat acest comportament particular în timpul refrigerării.

În perioada reîncălzirii organismului, consumul de oxigen al inimii a crescut de 1,5 ori în comparaţie cu valoarea de fond, dar consumul de acid lactic şi glucoză a scăzut la majoritatea animalelor. Coeficientul respirator determinat în această perioadă a arătat că se utilizează ca substanţă de combustie acizii graşi sau aminoacizii (35).

Din cercetările lui Cavert (30) şi Blount (41) reiese de asemenea că în mod normal 50 % din glucoza reţinută din sîngele coronarian este transformată de miocard în glicogen, lactat, piruvat sau bioxid de carbon, restul fiind utilizată pentru conversiune în alţi metaboliţi. Ikins (42) şi Winterscheid (43) arată că utilizarea glucozei creşte în *by-pass*, dar mai ales în stopul cardiac electiv.

După datele noastre, în perioada reîncălzirii după un stop circulator la 5°8—10°5, consumul miocardic de glucoză şi acid lactic scade, deşi consumul de oxigen este foarte intens (35). Miocardul recurge la acizi graşi, pe care îi metabolizează probabil pe calea unui mecanism conexant. Descărcarea de glucoză şi acid lactic — constatată de noi după stopul circulator — mai poate avea şi altă semnificaţie, în afară de aceea a unei utilizări limitate :

— glicogenoliză miocardică crescută, semnalată şi de Ellison (44) după un stop circulator de 30—60 de minute ;

— antrenarea glucozei şi acidului lactic din interstiţii prin creşterea debitului coronarian (deseori la 350—500 ml/min.), înainte de a fi captate de celulele miocardice (39), corectarea modificărilor permeabilităţii de membrană produse de hipoxie realizîndu-se în timp ;

— mecanism de evitare a unei excesive datorii de oxigen.

Acest aspect metabolic miocardic din perioada reîncălzirii organismului trebuie corelat cu observaţiile referitoare la reactivitatea organismului la diverse niveluri termice (38) şi la substratul biochimic al acestei reactivităţi. S-ar putea omologa acest aspect metabolic cu o hiperfuncţie compensatoare a inimii faţă de hipoxia relativă a ţesutului propriu şi a celorlalte ţesuturi, în determinarea căreia intervine prevalenţa sistemului

Scanned with OKEN Scanner

catecolaminic față de sistemul colinergic (45, 46). Este cunoscut de mult faptul că nivelul plasmatic ridicat al catecolaminelor produce creșterea consumului de oxigen și epuizarea rezervelor de glicogen al mușchiului cardiac prin glicoliză exagerată, blocarea reacțiilor de transformare a acidului lactic în glucoză și de polimerizare a acesteia.

În condițiile unui stop circulator în hipotermie profundă se produce, deci, conversiunea liniei metabolice normale a miocardului, în sensul utilizării glicolizei anaerobe și a acizilor grași ca sursă de energie. Această conversiune are un caracter reversibil, faza critică a restabilirii glicolizei aerobe limitîndu-se la o scurtă perioadă din cursul reîncălzirii organismului,

II. Există o corelație evidentă între evoluția consumului de oxigen și comportamentul unor complexe energo-enzimatice ale miocardului.

Din cercetările noastre se poate vedea că stopul circulator de 45—60 de minute între limitele de temperatură 5 și 10° produce o eliberare miocardică de transaminaze (47). Această eliberare pare a fi condiționată nu numai de traumatismul cardiac, ci și de perfuzia organismului și durata stopului circulator. Spre deosebire de infarctul miocardic (48) și de intervențiile pe inima deschisă cu ajutorul circulației extracorporeale în normotermie (49), cînd creșterea plasmatică cea mai însemnată o înregistrează transaminaza glutamino-oxalacetică, în stopul circulator în hipotermie profundă, transaminaza glutamino-piruvică apare în sîngele sinusului coronarian într-o cantitate de 2—3 ori mai mare decît transaminaza glutamino-oxalacetică.

Acest fapt, precum și tendința rapidă de corectare a tulburării pe măsură ce organismul se încălzește par a dovedi că modificarea sa nu se datorește reducerii utilizării oxigenului, ci depresiunii sale funcționale, reversibilă, produsă prin scăderea temperaturii.

Semnificația modificărilor sistemului energo-enzimatic fosforat al miocardului, pare a fi aceeași, deoarece, cu excepția fosfatazei acide, în perioada reîncălzirii organismului, există o evidentă tendință de reechilibrare (47). Ellison (44), Gott (50) și Hall (51) au constatat de asemenea că hipotermia previne scăderea excesivă din mușchiul cardiac a CP, ADP și ATP, ca urmare a stopului circulator. În cazul nostru, fosforul hidrolizabil a fost găsit în sîngele sinusului coronarian într-o proporție mai mare decît fosforul anorganic, iar restabilirea nivelului său miocardic s-a realizat în aceeași măsură (47). Adaosul de ATP în lichidul de perfuzie, înaintea reîncălzirii organismului, recomandat de unii autori (51), poate aduce un beneficiu însemnat în reechilibrarea posthipotermică a organismului, deoarece poate constitui o sursă de ATP intracelular sau poate fi convertit în CP. Însă, potrivit observațiilor noastre, captarea sa de către miocard se realizează în cursul reîncălzirii organismului, într-un ritm relativ lent, ceea ce limitează eficiența administrării sale în lichidul de perfuzie.

Scăderea captării fosforului anorganic în cursul stopului circulator în hipotermie nu are amploarea aceleia înregistrată în stopul hipoxic normotermic (52).

Pentru înțelegerea fenomenului trebuie să se țină seamă de următoarele fapte : 1) captarea fosfatului este dependentă de substraturi specifice și se află într-o relație asimptotică cu concentrația acestuia în plasmă; 2) gradientul concentrației sub care se poate realiza captarea este de 1 %. Aceasta înseamnă că în hipotermie profundă, captarea de fosfor anorganic

Scanned with OKEN Scanner

nu se mai realizează din cauza modificării acestor substraturi (reacția de fosforilare a gliceraldehidei este inhibată).

Apreciind comparativ curbele de evoluție a fosfatului, fosfatazelor și creatinei în cursul hipotermiei profunde se poate deduce că în cursul stopului circulator, inhibiția fosforilării este mai importantă decît inhibiția scindării hidrolitice.

Observația noastră asupra căreia insistăm este captarea continuă de către miocard a glutationului, atît în inducerea hipotermiei și în stopul circulator, cît și în cursul reîncălzirii organismului (47).

Se știe că glutationul joacă un anumit rol în transportul fiziologic de hidrogen și electroni în cadrul sistemelor respiratorii ; dar rolul său cel mai important este protecția și reactivarea continuă a enzimelor cu funcție sulfhidrică (—SH). Presupunem că în cazul hipotermiei profunde și al stopului circulator, cînd conversiunea liniei metabolice se realizează la nivelul acetilcoenzimei A, această enzimă beneficiază de protecția glutationului. Datele mai sus prezentate, privind utilizarea acizilor grași și aminoacizilor ca substanțe de combustie în perioada de reîncălzire a organismului, ne-au sugerat ideea extinderii în acest caz a protecției glutationului și asupra unor enzime care intervin în metabolizarea acestora (35, 47). Nu este exclus ca tocmai acest ultim aspect să explice captarea miocardică masivă de glutation în perioada reîncălzirii.

Adaosul de glutation în lichidul de perfuzie pare a avea cel puțin aceeași importanță ca și ATP pentru reechilibrarea sistemelor energo-enzimatice ale miocardului după stopul circulator hipotermic.

III. Cunoscută fiind importanța mediului ionic pentru activitatea complexelor energo-enzimatice miocardice, am cercetat și acest compartiment metabolic (53).

Asupra schimburilor electrolitice ale fibrei cardiace, în timpul activității sale, s-au întreprins numeroase studii (54, 55, 56, 57, 58), care au dus la concluzia, devenită clasică, conform căreia contracția cardiacă normală și fenomenele bioelectrice pe care ea le generează implică anumite relații între concentrația tuturor electroliților intra- și extracelulari și, în special, un anumit raport între K^+ și Na^+ (gradientul cationic).

Aceste relații pot fi rezumate astfel (59) :

1. contracția musculară se realizează o dată cu ieșirea K^+ din elementele miofibrilare ;
2. ieșirea K^+ din celulă se desfășoară paralel cu intrarea Na^+ în celulă ;
3. scăderea K^+ intracelular este constantă în mușchiul incapabil să funcționeze eficient.

În relațiile dintre K^+ și Na^+ și celelalte elemente ale contracției cardiace, Ca^{++} intervine ca antagonist al celui dintîi (60, 61), iar Mg^{++} potențează acțiunea ATP-azei (58).

De asemenea, conform datelor lui Falk (62), contracțiile musculare sînt în mod normal încheiate cu pătrunderea Cl^- în celulă (pe durata *after-potential*), anionul clor putînd fi substituit și de alți anioni, în ordinea puterii lor de pătrundere prin membrana celulară.

Asupra modificării raporturilor electroliților din miocard în stopul cardiac hipotermic, informațiile pe care le deținem sînt reduse ; Gollan (63) menționează o scădere a K^+ în miocardul auricular (mai mare decît în

Scanned with OKEN Scanner

mușchiul scheletal), ca unică modificare semnificativă, Guttman (64) susține că frigul afectează mecanismul contracției musculare în mod indirect prin permeabilizarea membranei celulare și depolarizare, iar Mouldner (65) găsește modificări evidente ale K^+ intracelular în hipotermia moderată.

Cercetările noastre (53) ne dau posibilitatea să facem următoarele observații :

1. În cursul coborîrii temperaturii organismului la 5—10° (temperatură esofagiană), miocardul descarcă în sinusul coronarian K^+, Ca^+, Mg^{++}, Cl^- și CO_3H^- și captează din sîngele arterial Na^+.

2. În perioada reîncălzirii organismului, după un stop circulator total de 45—60 de minute, miocardul captează mult K^+ și Mg^{++} și mai puțin Ca^{++} și descarcă mult Na^+, Cl^- și CO_3H^-.

3. Datorită ritmului diferit de recuperare a acestor electroliți, balanța cationică a miocardului, la sfîrșitul reîncălzirii organismului, prezintă următorul aspect :

$$\frac{\text{Predominant intracelular}}{\text{Predominant extracelular}} = \frac{K+}{Na+} \cdot \frac{Mg++}{Ca++}$$

Dacă prima parte a raportului corespunde configurației normale, cea de a doua parte este inversată și demonstrează aviditatea mare pentru Mg^{++} a mușchiului cardiac în această perioadă.

Corelînd acest fapt cu datele noastre (47) privind evoluția fosforului anorganic și hidrolizabil și a fosfatazelor miocardice în cursul hipotermiei profunde, cu datele lui Ellison (44) și ale lui Szekeres (66) asupra modificărilor ATP și ADP în aceleași circumstanțe, precum și cu datele lui Szent-György (58) privind relațiile dintre Mg^{++} și ATP-ază, considerăm că dispunem de cîteva argumente în sprijinul următoarei ipoteze :

În cursul stopului circulator și al reîncălzirii organismului, miocardul descarcă o mare cantitate de fosfor anorganic, ceea ce înseamnă că pe această perioadă enzimele hidrolitice în care se încadrează și ATP-aza sînt foarte active. Activitatea ATP-azei este condiționată de anumite modificări ale complexului actină-miozină.

Astfel, din cercetările lui Engelhardt și Liubimova [citat de Lenzi (59)] se știe că activitatea ATP-azică în miocard este desfășurată de miozina liberă și prezintă o anumită periodicitate.

Se știe de asemenea că în mușchiul în repaus, miozina decuplată din complexul actină-miozină se află sub formă de miozinat de Mg și că numai în această stare posedă activitatea ATP-azică, dacă pH-ul mediului este 9, adică mult mai ridicat decît pH-ul propriu muscular (6,95—7,00). Prin urmare, la acest ultim pH, miozinatul de Mg nu mai are activitatea enzimatică. Cînd, datorită excitației, miozina se unește cu actina, aceasta schimbă pH-ul optim pentru activitatea ATP-azică a miozinei de la valoarea alcalină la aceea proprie mușchiului.

Reiese că activitatea ATP-azică a miozinei apare cînd acest sistem enzimatic este activat.

Activarea ATP-azei este condiționată de concentrația ionică globală a mediului. În cazul unei concentrații ionice scăzute sau excesive, miozina nu posedă activitate ATP-azică.

Scanned with OKEN Scanner

Experimental a fost posibil să se observe că activitatea ATP-azică maximă este atinsă de miozină la pH 7, cu o concentrație ionică de 0,16 M (59).

Cele două elemente esențiale pentru activarea ATP-azei, adică prezența în exces a Mg^{++} și refacerea potențialului cationic intracelular sînt caracteristice perioadei de reîncălzire. Imposibilitatea de a se resintetiza ATP pare a sta la baza dereglărilor funcționale ale organului în această perioadă. De aceea, unii autori recomandă administrarea de ATP în lichidul de perfuzie (44).

Această dereglare energo-enzimatică este similară aceleia produsă de hipoxie (46, 47) și sugerează faptul că spre deosebire de perioada refrigerării, în cursul reîncălzirii, pînă cînd se restabilește nivelul termic normal — și cîtva timp după aceea — organismul se află într-o hipoxie relativă. Oricît de deprimată ar fi activitatea metabolică a miocardului la temperaturi joase, în cursul stopului circulator total de lungă durată, se contractează o datorie însemnată de oxigen (35).

Care dintre aceste două elemente poate să fie sau este necesar să fie corectat pentru a se înlătura deficiențele funcționale postperfuzionale ale inimii?

Pătrunderea K^+ în celulă și ieșirea Na^+ din celulă tinde să refacă gradientul cationic normal și, deci, sînt procese favorabile.

Pătrunderea Mg^{++} în celulă, semnalată de noi în cursul reîncălzirii organismului, tinde dimpotrivă să modifice aspectul normal al acestui gradient și, deci, este un proces defavorabil.

De aceea presupunem că împiedicarea Mg^{++} de a pătrunde în miofibrile ar fi o modalitate mai eficace de restabilire a echilibrului complexelor energo-enzimatice și ionice ale miocardului după stopul circulator hipotermic decît administrarea de ATP în lichidul de perfuzie. Administrarea de ATP în lichidul de perfuzie conferă substrat ATP-azei, pe cînd blocarea parțială extracelulară a Mg^{++} ar produce limitarea acțiunii enzimei.

Această intervenție pare a fi chiar mai necesară decît aceea propusă de Laborit (32, 68) de a se îmbogăți celula în K^+ în timpul hipotermiei și de a se îmbogăți mediul extracelular în Na^+ în timpul reîncălzirii organismului.

Această reechilibrare ionică se realizează în mod implicit atunci cînd se creează condițiile unei activități normale a complexelor enzimatice care intervin pe liniile mari metabolice.

Pentru aceasta pare a nu fi obligatorie administrarea de glucoză. În cazurile noastre, restabilirea gradientului cationic (K^+/Na^+) s-a realizat după stopul circulator în hipotermie, fără administrarea de glucoză și chiar în cazuri în care miocardul descărca glucoză în sinusul coronarian (53). Frigul pare a modifica permeabilitatea membranei celulare în mod specific.

Sîntem de acord cu Eckel (69) și Laborit (32) (68) că scăderea pH-ului prin deficit de potasiu este importantă și că în condițiile hipotermiei eliberarea de H^+ de către celula cu metabolism deprimat este un fapt constant. Dacă nu s-ar corecta destul de rapid în cursul reîncălzirii organismului, mediul acid intracelular ar constitui un element de frînare a activității ATP-azei.

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea masivă de Cl^- şi CO_3H^-, pe care am constatat-o în cazurile noastre, mai ales în perioada reîncălzirii organismului, intervine ca o modalitate de corectare a acestui dezechilibru ionic (53).

C. *Metabolismul ţesuturilor periferice în hipotermie profundă*

Scăderea consumului de oxigen al întregului organism la temperaturi joase, semnalată de noi (70), este asemănătoare cu aceea găsită de Bigelow prin extrapolare (71). Studiul evoluţiei consumului de oxigen al unor organe şi ţesuturi a arătat că creierul, inima şi muşchiul scheletic au un regim asemănător în perioada răcirii organismului. În cursul reîncălzirii însă, consumul de oxigen nu a mai prezentat valorile temperaturilor corespunzătoare din perioada precedentă. Pînă la temperatura esofagiană de 23°, organismul îşi plăteşte integral datoria de oxigen contractată pe durata stopului circulator, iar peste 28°, consumul de oxigen creşte foarte mult, datorită apariţiei unei faze de hipersimpaticotomie (38). Se observă în această fază o diferenţă netă a aspectului metabolic între organele centrale (creier, inimă), care sînt relativ bine alimentate cu oxigen, şi periferie care, în perioada reîncălzirii, se află în hipoxie prin ischemie.

Creşterea acidozei metabolice în cursul perfuziei de reîncălzire şi postoperator este consecinţa descărcării de cataboliţi în momentul cînd se normalizează circulaţia în ţesuturi, în special în cele periferice. Fără îndoială că alături de acidul lactic, a cărui nocivitate poate fi anulată cu uşurinţă de sistemele biochimice reacţionale ale organismului, printre aceşti cataboliţi pot exista o serie de produşi toxici foarte activi. De aceea, limitarea maximă a stopului circulator, chiar la temperaturi scăzute, este o atitudine utilă.

Pe baza acestor consideraţii în prezent se recomandă ca, în eventualitatea necesităţii prelungirii duratei stopului cardiac, indus cu ajutorul acestei metode, să se efectueze scurte perfuzii sau „recirculări" ale organismului la intervale de 15—20 de minute (72). Acestea prezintă avantajul refacerii rezervei de oxigen în ţesuturi şi al menţinerii temperaturii scăzute a organismului, care, în timpul stopului circulator total, tinde să se încălzească, datorită influenţei temperaturii mediului.

Variaţiile termice mici pot avea consecinţe metabolice importante, dat fiind că depresiunea metabolică nu se află în relaţie de liniaritate cu scăderea temperaturii (25, 73). Există pentru fiecare ţesut un nivel termic critic, deasupra căruia hipoxia devine manifestă. Astfel, în ceea ce priveşte creierul, cercetările lui Abramovici (74) şi Tupicova (75) au arătat că hipoxia de lungă durată modifică permeabilitatea membranei celulare în mod evident (nucleii hipotalamici şi *corpora quadrigemina* sînt afectaţi în cea mai importantă măsură), iar în ceea ce priveşte inima, Meerson şi colab. (73, 76) au prezentat date numeroase şi interesante, care demonstrează că regiunea perinucleară a miofibrilei suferă chiar de pe urma acestei reduceri neînsemnate a aportului de oxigen.

În altă lucrare, ultimul autor (67) a demonstrat că în cazurile de insuficienţă cardiacă decompensată, consecutivă unei hipoxii cronice, se produce o alterare profundă a acizilor nucleici din fibra cardiacă.

Observaţiile noastre (25, 35, 47, 53), completate cu datele unora dintre autorii consultaţi, ne-au condus la elaborarea unei scheme proba-

Scanned with OKEN Scanner

bile, privind desfăşurarea metabolismului tisular în condiţiile stopului circulator de lungă durată sub hipotermie profundă. Considerăm că pînă la apariţia unor modificări ireversibile de structură, cum ar fi de pildă proteoliza, o linie metabolică „neidentificată" încă asigură viabilitatea ţesuturilor în hipotermie cu stop circulator de lungă durată şi că această linie metabolică ar fi deservită de acizii graşi şi componentele biochimice „fixe" ale celulei (acizii nucleici) (70).

D. *Modificările hemodinamice în cursul hipotermiei profunde*

Circulaţia extracorporală, prin întreruperea legăturii funcţionale dintre inimă şi vase, devine o metodă ideală de studiu al hemodinamicii periferice. În condiţiile unui debit fix, presiunea arterială este direct proporţională cu rezistenţa hemodinamică, dată de lumenul vascular şi ind cele de viscozitate. Cu cît viscozitatea sîngelui sau vasoconstricţia este mai mare, cu atît presiunea va fi mai ridicată.

Viscozitatea sîngelui creşte proporţional cu numărul de eritrocite şi cu scăderea temperaturii (77, 78, 79). În condiţiile noastre de lucru (38), scăderea temperaturii de la 36 la 8° a produs o creştere a viscozităţii sanguine de aproximativ trei ori. Lumenul vascular arterial este dependent de starea tonusului vasomotor. Pentru o anumită presiune aortică, repartiţia debitului sanguin la diferitele sectoare circulatorii este determinată de starea de constricţie arteriolară regională. Tonusul vasomotor, sub coordonarea sistemului vegetativ neuroendocrin, este diferit pe zonele vasculare principale. Schematic, cînd vasele splanhnice se află în dilataţie, arteriolele musculaturii scheletice sînt în constricţie şi invers. Circulaţia cerebrală, lipsită aproape de activitate vasomotorie, se comportă ca o reţea circulatorie cvasirigidă, debitul cerebral fiind cu predominanţă influenţat de presiunea aortică şi de gradul de viscozitate sanguină (80).

Răcirea selectivă a creierului între 30 şi 20° determină vasodilataţie periferică cu hipotensiune (81), iar în jurul temperaturii de 20°, tonusul vasomotor este abolit prin influenţa frigului asupra centrilor nervoşi vegetativi (81, 82). Sub 18—15° dispare orice activitate electrică a neuronului (83). În cazurile noastre, undele electroencefalografice au dispărut în jurul temperaturii de 17° (84). Studii microscopice asupra circulaţiei mezocolonului de şoarece, răcit, arată că sub 20°, fluxul sanguin se opreşte din cauza viscozităţii sanguine crescute în 50% din vase, fără ca acestea să-şi fi schimbat dimensiunile (78). Pînă la 15°, arteriola răspunde la acţiunea noradrenalinei (81) sau efedrinei (78), deci frigul sub 30° produce o vasodilataţie de origine centrală.

În privinţa reapariţiei tonusului vasomotor în reîncălzire sînt puţine date în literatură.

Doi factori principali dirijează presiunea arterială şi debitul regional : starea tonusului vasomotor şi gradul de viscozitate. Mărirea concentraţiei de CO_2 în amestecul gazos care trece prin oxigenator nu determină modificări hemodinamice (38).

Creşterea viscozităţii, cu scăderea temperaturii, îngreuiază circulaţia periferică (creşte rezistenţa), prin frecările dintre straturile de lichid şi peretele vascular. În reîncălzire, această rezistenţă diminuează. Am constatat că în practica curentă putem să apreciem variaţia viscozităţii san-

Scanned with OKEN Scanner

guine după variația gradientului de presiune (diferența de presiune) în *amonte* și *aval* față de canula arterială (presiunea în linia arterială, presiunea aortică); cu cît crește viscozitatea — la un debit de perfuzie constant — cu atît acest gradient de presiune se mărește și invers.

Tonusul vasomotor a dispărut la răcire și a reapărut la încălzire în jurul temperaturii esofagiene de 22—24° (38).

În funcție de această zonă termică critică, evoluția circulației se poate împărți în 4 faze : 1) faza răcirii, de la 36 la 22°, cu vasodilatație ; 2) faza areactivă, de la 22 la 8°, cu vasodilatație paralitică și stabilizarea presiunii arteriale prin creșterea viscozității sanguine ; 3) faza areactivă, la reîncălzire (pînă la 22°), cu rezistență periferică minimă (vasodilatație paralitică și viscozitate redusă) ; 4) faza reactivă, peste 22° cu reapariția tonusului vasomotor.

Starea tonusului arteriolar și venos în raport cu temperatura este indicată și de variațiile de volum sanguin al organismului : pînă la 23°, volumul sanguin este mic și se mărește sub 23°. Presiunea aortică scade în faza de răcire și are o tendință de stabilizare sub 20°. La încălzire peste 26° apare o netă hipertensiune arterială din cauza spasmului arteriolar periferic.

Variațiile debitului cerebral au fost apreciate în cercetările noastre (38) după variațiile debitului venei jugulare, care pînă la anumite limite pot fi socotite paralele (85). Debitul cerebral a variat aproape paralel cu curba de temperatură, arătînd importanța gradului de viscozitate sanguină asupra circulației cerebrale. Remarcăm în cazurile noastre o dependență mai mare a debitului cerebral de factorul viscozitate decît de presiunea aortică — așa cum s-a dovedit în cele 5 cazuri cu hipotensiune prin pierdere de masă sanguină. La sfîrșitul reîncălzirii, debitul cerebral crește foarte mult (cu 40 % față de cifrele de control), întrecînd uneori 7 ml/min./kgilocorp pe o singură venă jugulară, ceea ce ne permite să presupunem că debitul cerebral total a depășit 10 ml/min./kilocorp, limită peste care apare edemul cerebral după experiențele pe cîine ale lui Conolly (86). Această creștere de debit este repercusiunea micșorării patului vascular periferic în faza hiperreactivă. Edemul cerebral a putut fi constatat și de noi pe animalele care aveau craniul trepanat. Probabil că această creștere de debit din perioada reîncălzirii să fie cauza edemului cerebral, decelat postoperator în clinică după operațiile cu hipotermie profundă.

Debitul sanguin coronarian prezintă mici variații în perioada răcirii (vasodilatația paralitică contrabalansată de viscozitatea crescută a sîngelui). Imediat după începutul reîncălzirii, debitul coronarian crește foarte mult (aproape de 4 ori față de control), ajungînd să reprezinte uneori 1/4 din debitul general. Activitatea vasomotorie reapărînd în jurul temperaturii de 22—24°, debitul coronarian revine la valorile normale de control.

Fluxul sanguin în periferie (membre) are mici fluctuații în faza de răcire. În perioada reîncălzirii, în faza areactivă, debitul femural prezintă o relativă creștere, ca să diminueze apoi brusc la 22—24°, cînd, o dată cu respirația vasomotricității, arteriolele musculare intră în spasm. În această ultimă fază a reîncălzirii, debitul periferic este scăzut la 40 %, printr-o enormă creștere a rezistenței arteriolare de peste 400 %.

La sfîrșitul reîncălzirii, debitul cerebral este crescut, debitul periferic este scăzut, iar debitul coronarian revine la valorile de fond.

Scanned with OKEN Scanner

Am apreciat eficiența circulației față de cerințele tisulare, studiind necesitățile în oxigen (balanța oxigenului tisular, exprimat prin variațiile pO_2) și aportul de oxigen (consumul de oxigen, VO_2). Date și discuții mai amănunțite fiind redate în altă lucrare (70), ne vom opri numai asupra unor elemente în legătură cu aportul sanguin. În general, în timpul răcirii, cu toate variațiile fluxului sanguin regional, țesuturile nu sînt în anoxie. Reîncălzirea, din punct de vedere metabolic, cuprinde 3 faze : a) prima perioadă în care necesitățile în oxigen sînt mari, trebuind să se plătească datoria de oxigen acumulată în timpul stopului circulator. Această perioadă ține pînă la 22 — 24°. Debitul sanguin satisface cerințele de oxigen ale țesuturilor mai ales pentru miocard. Este posibil ca relativa anoxie cerebrală din această perioadă să fie una din cauzele întîrzierii reapariției activității electrice cerebrale (84); b) perioada de echilibru metabolic în care consumul de oxigen este cel corespunzător temperaturii; c) faza hiperreactivă, de la aproximativ 24° în sus, în care apare o activitate metabolică intensă, peste cifrele bazale corespunzătoare temperaturilor respective și care se traduce prin creșterea consumului de oxigen global și regional. La sfîrșitul reîncălzirii, VO_2 global a fost cu 47% mai mare decît consumul de oxigen de la începutul circulației extracorporeale, iar cel cerebral a crescut cu 83% (38). Presiunea parțială de oxigen din miocard și creier ne arată că cerințele de oxigen sînt pe deplin satisfăcute de circulație, în schimb, mușchiul periferic este în hipoxie din cauza ischemiei.

Faza finală a reîncălzirii a avut în cazurile noastre caracterul unei reacții de hipersimpaticotonie, cu ischemie periferică și creșterea metabolismului (faza hiperreactivă).

Ipoteza hipersimpaticotoniei ne-a fost sugerată și de experiențe de control, prin blocarea simpaticului cu pendiomid (sare de pentametoniu), la care, la sfîrșitul reîncălzirii, nu a mai apărut spasmul periferic și metabolismul nu a mai crescut (38).

Bănuim că această fază de hipersimpaticotonie intră în cadrul reacției la frig în condiții de anestezie superficială. Reamintim că anestezia s-a făcut cu eter numai în perioada dinaintea circulației extracorporeale. Gradul anesteziei în faza răcirii a fost destul de înalt, explicînd astfel lipsa unei reacții la frig în această perioadă. Cu cît însă trecea mai mult timp, anestezia se superficializa, eterul eliminîndu-se prin oxigenatorul aparatului inimă-plămîn artificial, astfel încît, în perioada reîncălzirii, atît datele clinice, cît și cele electroencefalografice, au arătat trezirea animalului (84). Revenirea activității vegetative apărînd la temperaturi joase (sub 30°), organismul a reacționat tipic prin spasm periferic și creșterea metabolismului bazal.

Această reacție hipersimpaticotonică are două consecințe grave pentru organism :

a) creșterea exagerată a debitului cerebral, care poate determina un edem cerebral;

b) creșterea metabolismului tisular periferic în condiții de ischemie, care favorizează acumularea de cataboliți, care, ulterior, cînd spasmul vascular cedează, se descarcă în cantitate mare în circulație, declanșînd sindromul clinic de acidoză metabolică și șoc. Această stare de acidoză este mai evidentă după 1/2—2 ore de la sfîrșitul reîncălzirii.

Scanned with OKEN Scanner

Autorii care au experienţă clinică în operaţiile cu circulaţie oprită sub hipotermie profundă subliniază că cele două accidente principale ce pot surveni sînt edemul cerebral şi acidoza postoperatorie (8, 87, 88).

E. *Variaţiile catecolaminelor plasmatice în cursul hipotermiei profunde*

Se ştie că expunerea la frig stimulează secreţia catecolaminelor şi că la un organism în echilibru termic exagerează efectul acestor hormoni. Răspunsul „calorigen" la adrenalină şi noradrenalină este crescut la şobolanul expus la temperaturi joase. De asemenea, frigul măreşte secreţia urinară a catecolaminelor (Hsieh şi Carlson (1957); Arnett şi Watts (1960), citaţi de 89).

Aceste cîteva date atestă nu numai importanţa medulo-suprarenalei, ci şi a sistemului nervos simpatic în reglarea reacţiilor adaptative în condiţiile acţiunii frigului asupra organismului.

Variaţiile hormonilor medulo-suprarenalei nu au însă acelaşi aspect în cursul răcirii organismului cu ajutorul circulaţiei extracorporeale. În acest caz, adrenalina scade în sîngele venos amestecat, fără a exista o reducere corespunzătoare a nivelului său în sîngele venei suprarenale. Acest fapt ar putea fi corelat cu metabolizarea adrenalinei la nivelul unor ţesuturi într-un ritm care depăşeşte pe acela al eliberării sale din medulosuprarenală. Cercetarea activităţii aminoacidoxidazelor insensibile la acţiunea soluţiilor milimolare ale sărurilor acidului cianhidric, precum şi a activităţii monoaminoxidazelor în cursul hipotermiei profunde (15, 37) a arătat că în unele ţesuturi (rinichi, inimă, creier şi muşchi scheletic), ea prezintă încă valori importante deasupra temperaturii de 18—20°. În ceea ce priveşte rolul aminoxidazelor în distrugerea catecolaminelor, acesta este un fapt care a încetat de a mai fi controversat de cînd au devenit disponibili inhibitori puternici *in vivo* şi *in vitro*, de tipul iproniazidei, specifici pentru aminoxidaze (90), care au permis să se stabilească mai precis funcţia biologică a acestor enzime.

Această disociere între eliberarea şi neutralizarea catecolaminelor în cursul răcirii organismului apare mai evidentă în cazul noradrenalinei.

Implicaţiile fiziopatologice ale acestor observaţii nu pot fi discutate fără a se ţine seamă şi de alte fapte şi anume :

a) La sfîrşitul stopului circulator prelungit în condiţii de hipotermie profundă, nivelul catecolaminelor plasmatice, detectabil fluorimetric, depăşeşte valoarea medie a probei martor cu 0,035—0,105 $\mu g^0/_{00}$, în timp ce determinările biologice efectuate în acest moment arată lipsa totală a acestora în plasmă.

b) În cursul răcirii organismului, tonusul vasomotor scade progresiv pînă la instalarea atoniei vasculare (38), deşi conform datelor fluorimetrice, nivelul catecolaminelor plasmatice este destul de ridicat.

c) În perioada de reîncălzire a organismului, la nivelul termic de 18—20°, secreţia medulo-suprarenaliană este maximă şi concomitent se instalează modificări vasomotorii de tip hiperactiv (38).

Neconcordanţa dintre datele obţinute prin determinările biologice este numai aparentă, dar utilizarea simultană a acestor două metode oferă multiple posibilităţi de interpretare. Astfel, din moment ce datele fluori-

Scanned with OKEN Scanner

metrice indică prezența catecolaminelor, pe care, într-un anumit moment, determinările biologice nu o mai surprind, acest fapt nu poate avea decît următoarele semnificații :

— noradrenalina și adrenalina sînt inactivate prin scăderea temperaturii, ca urmare a degradării moleculelor lor în normetanefrină și metanefrină sub acțiunea *o*-metiltransferazei și ulterior în acid 3-metoxi-4-hidroximandelic sub acțiunea aminoxidazelor (91), produși în parte detectabili fluorimetric; evidența activității unora dintre aceste enzime în aceste condiții a fost prezentată mai înainte;

— catecolaminele difuzează în întregul organism și astfel concentrația lor ar scădea sub limita inferioară a concentrației efective (91, 92); de asemenea există date care arată că adrenalina și noradrenalina pot fi captate de celulele sanguine *in vitro*, așa încît nu se mai poate obține nici un efect al acestor amine, dacă aceste celule se reinjectează intravenos, fără a fi fost în prealabil lezate (91);

— sensibilitatea vaselor periferice față de acțiunea adrenalinei și a noradrenalinei scade în cursul expunerii la frig; într-adevăr, la animale expuse lung timp la frig, perfuzia de catecolamine produce modificări funcționale cardiace și de rezistență vasculară mai puțin importante decît la animalele de referință (89).

Conform datelor noastre se poate afirma că în cursul inducerii hipotermiei profunde cu ajutorul circulației extracorporeale, mecanismul principal al modificărilor vasomotorii este mai curînd predominanța funcțională a sistemelor de inactivare a catecolaminelor (decît suprimarea secreției medulo-suprarenalei).

Dintre acestea, posibilitatea concentrației efective a catecolaminelor în sînge, ca urmare a difuziunii lor în întregul organism, nu poate fi contestată. Există date privind creșterea eliberării de histamină prin expunere la frig (93), iar modificările hidroelectrolitice din hipotermia profundă (94) atestă creșterea progresivă a permeabilității membranelor biologice. Se pare însă că acest mecanism este mai mult solicitat în perioada de reîncălzire a organismului, cînd concentrația plasmatică a catecolaminelor atinge nivelul maxim, iar cele două metode de determinare fluorimetrică și biologică furnizează valori comparabile. Modificări metabolice semnalate în această perioadă confirmă de asemenea prezența catecolaminelor — în forma activă — în sînge. Astfel, creșterea manifestă a glicemiei în cursul reîncălzirii unor cîini supuși hipotermiei profunde (70) a fost semnalată și la șobolanii expuși la frig, injectați intraperitoneal cu noradrenalină în doză unică de 2 mg/kilocorp (95), creșterea pO_2 în sînge și în țesuturi semnalată în cursul perioadei de reîncălzire (70) este similară creșterii pO_2 consecutiv administrării intravenoase a adrenalinei și a noradrenalinei la animalele anesteziate (96); inhibiția activării fosfatazelor alcaline în miocard la animalele supuse hipotermiei profunde, chiar după ce ele au fost reîncălzite (47), a fost demonstrată și de Anderson (97) care a arătat că aceste enzime sînt inhibate în proporție de 70—100% de adrenalină, adrenocrom și alți *o*-hidroxifenoli cu substituție la C_4 și de *o*-chinone în concentrație de 0,2—0,5 mM.

Concluziile unor cercetări recente, în care s-au urmărit produșii de excreție urinară ai d, l-adrenalino-7-H-bitartratului (98) sau efectele iproniazidei asupra metabolismului d, l-adrenalinei marcată C_2^{14} (99) constituie

un puternic suport al ipotezei, potrivit căreia, *o*-metilarea, urmată de desaminare, este calea majoră a inactivării adrenalinei circulante.

Este mai greu de admis că scăderea sensibilității musculaturii netede vasculare prin frig poate explica neconcordanța rezultatelor obținute prin cele două metode în cursul experiențelor noastre, dat fiind că determinarea biologică a fost efectuată pe fragmente de organe incubate în soluții fiziologice la 36°5. Fără îndoială că, așa cum reiese din lucrările altor autori (89, 100), frigul poate reduce amploarea răspunsului musculaturii vasculare la acțiunea catecolaminelor, dar acest fapt se realizează după expunerea prelungită la frig, prin adaptare, și nu exclude modificarea echilibrului dintre producerea și neutralizarea acestora; în peretele vascular, ca și în alte țesuturi, există aminoxidaze a căror inhibiție sau activare măresc sau scad în mod evident sensibilitatea vaselor la aplicarea locală de adrenalină (101).

În ce măsură producția de catecolamine participă în condițiile scăderii temperaturii la modificarea acestui echilibru?

În sîngele recoltat din vena suprarenală, în cursul experiențelor noastre, cantitatea de adrenalină a scăzut de la 0,594 $\pm$ 0,15 μg‰ la 0,585 $\pm$ 0,14 μg‰, iar noradrenalina a crescut de la 0,535 $\pm$ 0,20 μg‰ la 0,820 $\pm$ 0,15 μg‰ în cursul răcirii organismului. Raportînd aceste cifre la datele obținute de Hume (102), potrivit cărora, în condiții de *stress*, debitul mediu al descărcării de către medulo-suprarenală, precum și la datele relatate de Hagen (91), după care medulo-suprarenala conține aproximativ 10 mg catecolamine/g țesut, se poate deduce că chiar pentru un debit secretor de 5 ori mai mare, stocul de catecolamine nu s-ar epuiza decît în aproximativ 66 de ore. Avînd în vedere însă că, în condițiile *stress*-ului chirurgical se produce o creștere surprinzătoare a conținutului de tirozină a celulelor hepatice și medulo-suprarenale (103), ceea ce arată că stocul de catecolamine se poate reface rapid pe seama acestui precursor, eventualitatea epuizării acestui stoc este ultima dintre problemele în discuție. De altfel s-a stabilit în studii *in vitro* că viteza sintetizării adrenalinei are valori de ordinul a 0,1—1,5 μg/kilocorp/min. (104).

Ceea ce trebuie avut în vedere însă este eventualitatea inhibiției sistemelor enzimatice, care intervin în ultimele etape ale biosintezei catecolaminelor și eliberarea lor în sîngele circulant.

Din datele noastre reiese că frigul nu afectează aceste sisteme enzimatice; în perioada de reîncălzire a organismului, nivelul plasmatic al catecolaminelor în vena suprarenală a crescut de 2—3 ori, în comparație cu nivelul probelor de referință. Revenirea sa, în momentul cînd organismul a atins din nou 36°, la valori egale cu acelea de la începutul perioadei de răcire, sprijină acest punct de vedere și se explică prin încetarea acțiunii stressante a frigului.

În acest moment, însă, se produce inversarea raportului adrenalină/noradrenalină, cu predominanța evidentă a celei dintîi, explicabilă prin reducerea activității sistemelor de degradare, fapt semnalat de noi în altă lucrare.

În consecință, în această perioadă este indicată mai curînd administrarea de noradrenalină, contrar recomandărilor lui Malmejac (105). Sîntem însă de acord cu acest autor că administrarea noradrenalinei să se facă în „doze fiziologice", pînă la corectarea raportului adrenalină/

Scanned with OKEN Scanner

noradrenalină. Cum noradrenalina urmează în mod invariabil calea *o*-metilării, aşa cum au arătat Cier şi Peyrin (106, 107, 108), cu noradrenalină marcată cu C^{14}, cum posibilitatea demetilării adrenalinei, susţinută de Lockett (109) este exclusă (104) (108), înseamnă că administrarea unor doze prea mari de noradrenalină la sfîrşitul perioadei de reîncălzire a unui organism supus hipotermiei profunde, ar putea conduce la agravarea tulburării acestui raport, cu atît mai mult, cu cît sistemele de degradare ulterioară a adrenalinei par a fi deficitare în acest moment.

Concluzii

Ca rezultat al cercetărilor experimentale şi sprijiniţi pe evidenţa clinică a utilizării stopului circulator de lungă durată la temperaturi joase putem formula următoarele concluzii practice :

1. Metoda aplicată cu indicaţie judicioasă în funcţie de necesităţi nu produce prin ea însăşi tulburări ireversibile la nivelul sistemelor funcţionale şi poate fi utilizată în deplină siguranţă.

2. Stopul circulator complet poate fi prelungit pînă la 60 de minute, sub temperatura de 12°, fără pericol de hipoxie tisulară. Recirculări de scurtă durată, la intervale repetate, lărgesc marginea de securitate prin prevenirea fenomenului de pseudoaglutinare intracapilară.

3. Realizarea stopului cardiac hipotermic în cursul unei perfuzii normo- sau hipotermice este un procedeu sigur dacă temperatura miocardului este coborîtă sub punctul termic de conversiune metabolică (12°) şi circulaţia coronariană este întreruptă mai puţin de 1 oră. Această modalitate de inducere a opririi cardiace este după impresia noastră cea mai simplă şi cea mai sigură.

4. În ceea ce priveşte administrarea de catecolamine în anumite momente ale perioadei de reanimare postoperatorie, utilizarea numai a noradrenalinei în doze fiziologice este unica atitudine raţională.

5. Menţinerea unei anestezii adecvate în tot timpul *by-pass*-ului cardiopulmonar este obligatorie pentru prevenirea declanşării unei furtuni vasomotorii, mai ales în perioada de reîncălzire.

6. Repararea chirurgicală corectă şi completă sancţionează în ultimă instanţă evoluţia bolnavului, care a suportat o intervenţie laborioasă şi traumatizantă.

Nici o condiţie metabolică sau hemodinamică în mod artificial întreţinută nu poate modifica o leziune anatomică.

BIBLIOGRAFIE

1. ARFEL G. şi WEISS J.—*Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 9—10, p. 666.
2. BOUCHET N.—*Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 9—10, p. 660.
3. CONNOLLY J. E. şi BOYD R. J.—*Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 9—10, p. 677.
4. DELAY J., DENIKER P., GINESTET D., VERDEAUX G., VERDEAUX J., RAUSH DE TRAUBENBERG N. şi PASSELECQ J.,—*Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 9—10, p. 674.
5. DAVID M. şi CAHN J.—*Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 9—10, p. 691.

Scanned with OKEN Scanner

6. HOUEL J., BONDURAND A., CALIGÉ P. și GRINGUER P. — *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 9—10, p. 686.
7. PIOT C., COLOMB G., LHERMITTE F. și MATHEY J. — *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 7—8, p. 681.
8. BJORK V. O. — *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 7—8, p. 580.
9. BORST G., SCHMIDT-MENDE M., KOVACICEK S. și YOSHITAKE T. — *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 7—8, p. 616.
10. SCHONBACH G., BIKFALVI A., VEELKEN D. T., VOSS R., THORBAN W. și BECKER W. — *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 7—8, p. 572.
11. COLLAN F. — *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 7—8, p. 539.
12. CLOWES G. H. A. — *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, nr. 16, 7—8, p. 563.
13. KETY S. S. — În Neurochemistry (Elliot K.A.C., Page J. H., Quastel J. H.), Ed. Ch. Thomas, Springfield Ill., 1955.
14. CHALLAGHAN P. B., LISTER J., PATTON B. C. și SWAN H. — *Ann. Surg.*, 1961, vol. 154, nr. 6, p. 903.
15. MARINESCU V., PĂUȘESCU E., IONESCU M. și TRANDAFIRESCU E. — *Stud. Cercet. Fiziol.*, 1963, vol. 8, nr. 1, p. 9.
16. WYNNE A. M. — În Bazele fiziologice ale practicei medicale (Best C. H., Taylor N. B.), București, Ed. medicală, 1958, p. 363.
17. MARINESCU V., IONESCU M., TRANDAFIRESCU E. și PĂUȘESCU E. — *Stud. Cercet. Fiziol.*, 1963, vol. 8, nr. 2, p. 187
18. STEPHENSON H. F. — Cardiac arrest and resuscitation, Ed. C. V. Mosby, St. Louis, 1958.
19. KETY S. S., WOODFORD R. B., HARMEL M. H., FREYHAM F. A., APPEL K. E. și SCHMIDT C. F. — *Amer. J. Psychiat.*, 1947, nr. 48, vol. 104, p. 765.
20. CREWEL J. W., SHARPE G. P., LAMBRIGHT R. L. și READ W. L., — *Surgery*, 1955, nr. 38, p. 696.
21. HALLEY M. M., REEMTSMA A. și CREECH O. JR. — *J. thorac. Surg.*, 1958, nr. 36, p. 506.
22. GURDJIAN E. S., WEBSTER J. E. și STONE W. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1944, nr. 51, p. 472.
23. GURDJIAN E. S., WEBSTER J. E. și STONE W. E. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, nr. 156, p. 149.
24. LOUGHEED W. și KAHAN M. — *J. Neurosurg.*, 1955, nr. 12, p. 226.
25. MARINESCU V., IONESCU M., FOTIADE B. și TRANDAFIRESCU E. — În Circulația extracorporeală și hipotermia profundă (Marinescu V.), Ed. Acad. R.P.R., București, 1962, p. 269.
26. ELLIOTT K. A. C., PAGE F. H. și QUASTEL J. H. — Neurochemistry, Ed. Ch. C. Thomas, Springfield, Ill., 1955.
27. MC. GINTY D. A. și MILLER A. T. — *Amer. J. Physiol*, 1932, nr. 101, p. 76.
28. BING R. J., CHOUNDHURY J. D. și MICHAL G. — *Ann. intern. Med.*, 1958, nr. 49, p. 1 201.
29. BING R. J., SIEGEL A., VITALE A., BALBONI F., SPARKS E., TACSHLER M., KLAPPER M. și EDWARDS S. — *Amer J. Med.*, 1953, nr. 15, p. 284.
30. CAVERT H. MEAD, SANG DON REE și RUTH B. DEAL. — *Fed. Proc.*, 1958, nr. 17/1, p. 24.
31. MC. KEWUER W. P., GREGG D. E. și CANNEY P. C. — *Circulat. Res.*, 1958, nr. 6, p. 12.
32. LABORIT H. și WEBER B. — *Bull. Inst. intern. Froid*, 1958, nr. 3, p. 63.
33. BJŐRK G. — *Amer. Heart J.*, 1956, nr. 52, p. 624.

Scanned with OKEN Scanner

65. MOULDNER P. V., EICHELBERG L., ROMA M., RAMS J. J., THOURSTONE C. şi PINC R. — *AMA Arch. Surg.*, 1959, nr. 78, p. 37.
66. SZEKERES L., LANHARD G. şi SOTY J. — *Arch. Int. Pharmacodyn*, 1958, nr. 115, p. 131.
67. MEERSON F. Z. — *Cor et vasa*, 1961, nr. 3/3, p. 161.
68. LABORIT H. — Bases physio-biologiques et principes generaux de réanimation, Ed. Masson, Paris, 1958.
69. ECKEL E., BATSHNER A. V. şi WOOD D. H. — *Fed. Proc.*, 1958, nr. 17/1, p. 39.
70. IONESCU M., FOTIADE B., PĂUŞESCU E., IONESCU L. şi FLORESCU R. — În Circulaţia extracorporeală şi hipotermia profundă (Marinescu V.), Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962, p. 319.
71. BIGELOW W. G., LINDSAY W. K., HARRISON R. C., GORDON R. A. şi GREEMWOOD W. F. — *Amer J. Physiol*, 1950, nr. 160/1, p. 125.
72. DUBOST CH., BLONDEAU PH., WEISS M., LENFANT CL., PIWNICA A., LAURENT D. şi SPOROVIERI L. — *Mém. Acad. Chir.*, 1960, nr. 4—5. p. 86.
73. MEERSON F. Z. şi ZAIATS T. L. — *Biol. Med.*, 1960, nr. 47, p. 7.
74. ABRAMOVICI K. G. — *Klin. Med.*, 1948, nr. 26/9, p. 59.
75. TUPICOVA T. M.— *Patol. fiz. eksp. terap.*, 1961, nr. 4, p. 39.
76. MEERSON F. Z. CERNISOVA G. V. şi ROZANOVA L. S. — *Vest. Akad. med. Nauk*, 1961, nr. 5, p. 32.
77. BULLARD R. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1959, nr. 196, p. 415.
78. LYNCH H. F. şi ADOLPHE E. F. — *J. Appl. Physiol.*, 1957, vol. 11, nr. 2, p. 192.
79. STILL J. W. şi HEIFFER M. H. — *Circulation*, 1958, nr. 18, p. 786.
80. THOMAS L. M., GURDJIAN E. S. şi WEBSTER J. E. — *Surg. Forum*, 1958, nr. 9, p. 711.
81. BUSTER C. D., PREVEHOUSE B. C. şi MC. CORKLE H. J. — *Surg. Forum*, 1958, nr. 9, p. 212.
82. CHATER M., ADAMS J. E., LEAKE T. B. şi HALLIDAY B. — *Surg. Forum*, 1960, nr. 11, p. 418.
83. SUDA I., KOZUMI K., BROOK CH., MC. C. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, vol. 189, nr. 2, p. 373.
84. FOTIADE B., LITARCZEK G., IONESCU C. şi MANOLACHE L. — În Circulaţia extracorporeală şi hipotermia profundă (Marinescu V.), Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962. p. 367.
85. GREEN H. D., WINSTON M. C. S. şi MC. CURE C. — *Circulation*, 1958, nr. 18, p. 727.
86. CONOLLY J. E., HARRIS E. J., BURNS D. L., SMITH J. W., QUERNSEY J. şi BOYD R. J. — *Surg. Forum*, 1960, nr. 11, p. 405.
87. BOUCHET N. du, LAURENT D., SPOROVIERI L. şi ALLAINES F. — *Anesthésie et Analgésie*, 1961, nr. 18, p. 60.
88. PIERCE E. C. şi HARWELL C. — *Surg. Forum*, 1959, nr. 10, p. 595.
89. HONDA NISHIO, JUDY W. V. şi CARLSON L. D. — *J. Appl. Phsyiol.*, 1962, nr. 5, p. 754.
90. ZELLER E. A. — În The Second Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease (Brest A. N., Moyer J. H.), Ed. Febiger, Phyladelphia, 1961.
91. HAGEN P. — În Clinical Endocrinology (Astwood E. B.), vol. I, Ed. Grune-Straton, New York, 1960, p. 397.
92. WALLACE M. J., GARCIA H. şi STEAD E. A. — *J. clin. Invest.*, 1961, vol. 40, nr. 8, p. 1 387.
93. LAMBERT P. H. — *Rev. Franç., Etud. clin. Biol.*, 1962, vol. 7, nr. 7, p. 756.
94. IONESCU L., PĂUŞESCU E., IONESCU M. şi MODORAN F. — În Circulaţia extracorporeală şi hipotermia profundă, Ed. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1962, p. 339.

Scanned with OKEN Scanner

95. RIMMER A. D., SCHÖNBAUM E. şi SELLERS E. A. — *Amer. J. Physiol.*, 1962, vol. 203, nr. 1, p. 95.
96. KREUZER F. — *J. Appl. Physiol.*, 1961, vol. 16, nr. 6, p. 1 043.
97. ANDERSON A. B. — *Biochim. biophys. Acta*, 1961, vol. 54, nr. 1, p. 110.
98. LA BROSSE E. H., AXELROD J., KOPIN I. J. şi KETY S. S. — *J. clin. Invest.*, 1961, vol. 40, nr. 2, p. 253.
99. KIRSHNER N., GOODALL Mc. C. şi ROSEN L. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1959, nr. 127, p. 1.
100. HUME D. M., EGDAHL R. H. şi NELSON D. H. — National Acad. Sc. National Res. Council, Ed. Dripps R. D., New York, 1956, p. 170.
101. COTZIAS G. C., BALOURDAS T. şi DOLE V. P. — *Fed. Proc.*, 1952, nr. 11, p. 334.,
102. HUME D. M. şi GOOPER BELL G. — *Surg. Forum*, 1958, nr. 9, p. 6.
103. COLE J. W., LEUCHTENBERGER C. şi MC. KALEN A. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1958 vol. 107, nr. 6, p. 690.
104. PEYRIN L. şi CIER J. F. — *Rev. Franç. Etud. clin. Biol.*, 1962, vol. 7, nr. 4, p. 394.
105. MALMÉJAC J. — *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 1962, vol. 16, nr. 7—8, p. 461.
106. CIER J. F. şi PEYRIN L. — *J. Physiol.*, (Paris), 1960, nr. 52, p. 52.
107. CIER J. F. şi PEYRIN L. — *C. R. Soc. Biol.*, (Paris,) 1960, nr. 154, p. 634.
108. PEYRIN L. şi CIER J. F. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, (Paris), 1961, nr. 43, p. 239.
109. LOCKETT M. F. — *J. Physiol.*, (*London*), 1952, nr. 177, p. 68.

РЕЗЮМЕ

На основании данных из литерутуры по специальности и опыта, накопленного авторами, в работе указывается, что полная остановка сердца может применяться в сердечной хирургии без всякой опасности для больного, но только в надлежащим образом отобранных случаях. Полная остановка сердца может быть использована в течение периода до 60 минут, при температуре ниже 12° с кратковременными периодами возобновения кровообращения. Показано применение норадреналина в физиологических дозах; сохранение надлежащей анестезии во время периодов "by — pass" является обязательным.

ABSTRACT

On literature and personal experience data, the authors are concluding that complete circulatory stop in heart surgery may be used with total safety, in well selected cases. Complete circulatory stop can be applied up to 60 minutes, below 12°C, with short-time recirculations. The use of noradrenaline in physiological doses is indicated ; maintaining-of a suitable anesthesia during the by pass is compulsory.

RÉSUMÉ

Les auteurs montrent, sur la foi des données de la littérature et de leur expérience personnelle, qu'on peut recourir en toute sûreté au stop circulatoire complet dans la chirurgie cardique, à condition de l'appliquer dans les cas judicieusement triés. Le stop circulatoire complet peut être utilisé jusqu'à 60 minutes, sous température de 12°aux récirculations de brève durée. Il y est indiqué l'emploi de la noradrénaline à des doses physiologiques ; le maintien d'une bonne anesthésie pendant le *by-pass* est obligatoire.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ON THE SURGERY OF ARTERIAL EMBOLISM OF THE LIMBS

*PETER MARTIN F.R.C.S.**

Jacobs' remarkable monograph on limb embolism, and the suggestion of retrograde flushing of the arterial tree by Olwin, Dye and Julian have led to a new conception of the surgery of the condition. First, the conclusions drawn by Jacobs are based on the most detailed observations of a large number of patients with embolism of the limb vessels under his personal care, and the experience of others is used for comparison only. Secondly, Olwin and his colleagues introduced a method of treatment the practice of which has revealed the true anatomical pathology of the condition.

Jacobs, a physician in London, makes a number of conclusions as a result of his studies, many of which were suspected by those of us with particular interests, and some of which are surprising. Amongst other remarks he states that most limb emboli are small and their lodgment passes unnoticed ; that in auricular fibrillation a clot is freshly formed and not a fragment of a pre-existing adherent thrombus ; that consecutive thrombosis is not an important factor in prognosis ; that no significant recovery of circulation can be expected *more than* two hours after the embolism ; and that medical treatment and anticoagulants have little to offer. He points out further that surgery, in his experience, has *so far* contributed little ; but even so removal of the obstruction is the only rational treatment.

For the past few years we have practiced retrograde flushing of the peripheral arteries after embolism and, as I am sure others have noticed, certain unsuspected facts in the anatomical pathology have been revealed. First, *by the time* a patient comes to surgery, embolic obstruction is usually multiple throughout the limb. Of thirty-five patients we have

* Lecturer in Surgery, Postgraduate Medical on London Surgeon, Hammersmith and Chelmsford Hospital, England.

recently operated on only five had single emboli (table 1). In thirty clots were found distributed at different levels down the limb, and one or more of these may be several inches long. It is probably this more than anything else which has led to the disappointing results of attempted embolectomy in the past when only the proximal clot has been removed. Secondly, the idea that arterial spasm is an important complication of embolism probably arose from failure of an apparently successful proximal embolectomy to restore the circulation when in fact failure was due to unexpected distal emboli.

Table 1

Peripheral embolectomies

Multiple emboli	35
Single embolus	5

Table II

Restoration of distal pulses

Total embolectomies	35
Restoration of distal pulses	25
Failure	10

One of the most often quoted piiees of evidence that embolism is accompanied by arterial spasm is that distal to a block there is contraction of the vessel. Now the calibre of an artery is related to the amount of blood which it has to carry, and this is seen often after an anastomosis has been made to a distal vessel reduced in diameter from disuse. When blood flow through the graft is restored, within minutes the distal vessel is dilated to near its normal size. Clearly if there is proximal obstruction by an embolus or any other cause, the artery distal contracts, only to dilate again as flow is re-established. Again, it has been said that often an artery proximal to an embolus may be contracted and pulseless, and this has been attributed to 'spasm'. Because emboli are so often multiple throughout a limb, it is very probable in the circumstance quoted above that an embolus blocks the arterial tree above the one which has been explored. I have found this indeed to be the case, I do not believe there is sufficient evidence to believe that arterial embolism is associated with spasm. It would in fact be a harmful response of nature, and from this point of view alone it is improbable. Nature always seems to make the best and not the worst of an abnormality.

It is the experience of many that emboli occurring in association with auricular fibrillation occur in showers. It may be that for years a patient with fibrillation suffers no emboli, or at least no detected emboli, but then one occurs which may be followed by others at intervals of hours, days or sometimes weeks. Then the tendency ceases again, often for years. There seems to be some temporary condition, either of the heart's action or of the coagulability of the blood which predisposes to formation of intra auricula clot.

With these facts in mind, removal of the emboli is the only effective treatment. Operation should not be delayed because no further recovery can be expected if two hours have elapsed after the onset of symptoms and few patients will reach hospital before this time. Emboli themselves not lethal for the limb should be removed if the patient's

Scanned with OKEN Scanner

condition allows, because of the probability of further incidents, often minor, which would in the circumstances seal the fate of the limb.

In our experience retrograde flushing is the method of choice but it should be done in segments. For exemple, if the proximal embolus is at the bifurcation of the common femoral, this vessel and the popliteal arteries are exposed and the former is opened. Through a wide bore needle or a canula introduced into the popliteal a forceful stream of saline is injected to express the clot. If this is successful the femoral artery is repaired. If distal pulses then return, nothing further is done, but if not the distal segment between the posterior tibial artery and the popliteal is similarly treated after the popliteal is opened. Sometimes a clot which is not readily disturbed can be mobilised by insertion from above of the smallest Cannon's endarterctomy stripper which may loosen break up the clot. One important detail of the operating is that the flushing must be copious and forceful and a syringe of 100 ml capacity at least should be used. If the first flush is not successful it should be repeated.

Table III

Failure	
After infarction	6 of 7 operations
After mitral disease	4 of 28 operations

Table IV

Sites of proximal embolus	
Aortic	4
Common iliac	4
Common femoral	17
Superficial femoral	3
Axillary	2
Popliteal	3

Mesenteric embolism is not so rare, nor so fatal as has been thought. It is fair to say that any patient with auricular fibrillation who gets acute abdominal symptoms which are atypical of more readily recognised abdominal crises may well be suffering from mesenteric embolism. The surgical approach to the origin of the superior mesenteric artery is difficult and hazardous, but if a cannula is placed in the artery in its more accessible part and heparinized saline is forcibly injected upwards, the embolus is ejected into the aorta and can be guided from one common iliac artery at its origin from the aorta by obstruction of the external iliac artery at its origin into the internal iiliac artery, where it is harmless, the other common iliac artery being obstructed digitally.

Although operation should be done early, it may be successful even days after the incident. At the time of embolectomy, surgery of the heart should be considered or if this is not possible soon after, and until such time as this can be undertaken, anticoagulants, preferably heparin, should be given. It is however admitted that mitral valvulotomy or auricular appendicectomy is no certain prophylaxis but it seems a sensible procedure and is our practice.

Of thirty-five limbs operated on, pulses have been restored in twenty-five (table II). In two patients multiple emboli were present in both lower limbs, presumably from fracture of a riding embolus at the aortic bifurcation. Failures were more common when embolism complicated a myocardial infarct than auricular fibrillation. In fact only one embolectomy after infarction was successful (table III). It is probable that

Scanned with OKEN Scanner

this is because the clot may be older after infarction and so probably more adherent, or it may be that it excites more reaction in the arterial wall, or it may be that such embolism occurs shortly after an infarction, and the patients condition is poor and his pressure often low.

During a recent visit to Bucharest I had the honour and pleasure of meeting Professor Iliescu, and I witnessed and admirred the magnificent work he was doing in his clinic. I consider it a great privledge to be able to contribute this short contribution to his birthday publication, and I trust it may be of some interest to him and his team of cardiologists. May he continue to serve Medicine for many years.

1. JACOBS, A. L., Arterial Embolism of the limbs, 1959. Livingstone Edinburgh.
2. OLWIN, T. H. DYE, W. S. and YULIAN, O. C. — Late peripheral embolectomy. Arch. Surg., 66, 1953, 480.

REZUMAT

Monografia lui Jacob şi sugestia lui Olwin, Dye şi Julian asupra curentului retrograd în arborele arterial au condus la o nouă concepţie chirurgicală în emboliile membrelor.

Autorul dă rezultatele şi observaţiile sale în urma a 35 de embolectomii practicate în ultimii ani. Emboliile în membre sînt de cele mai multe ori multiple. Din 35 de bolnavi operaţi, numai 5 aveau o singură embolie, iar 30 aveau cheaguri de cîţiva cm lungime, situate la diferite niveluri. Multiplicitatea emboliilor şi nu spasmul arterial concomitent explică unele insuccese chirurgicale în restabilirea circulaţiei, pentru că se atacă numai embolia proximală, nebănuindu-se existenţa unor cheaguri distale. Contracţia vasului, distal obstrucţiei, nu s-ar datori spasmului arterial, ci ar fi în raport direct cu cantitatea de sînge pe care o transportă vasul respectiv; contracţia şi absenţa pulsului în segmentul proximal obstrucţiei ar fi de fapt consecinţa unui cheag situat deasupra vasului explorat.

Embolectomia este singurul tratament raţional şi pentru practicarea ei nu trebuie aşteptat mai mult de 2 ore. Autorul a aplicat metoda curentului retrograd aplicat pe segmente. De exemplu: dacă embolusul proximal este la bifurcaţia femuralei comune, această arteră împreună cu popliteea sînt denudate şi prima este deschisă. Printr-o canulă introdusă în poplitee se injectează sub presiune o soluţie salină pentru a exprima cheagul; dacă manevra are succes femurala se reface. Dacă pulsul distal revine după această manevră, operaţia se termină, dacă nu, segmentul distal dintre artera tibială posterioară şi poplitee este tratat în acelaşi mod după deschiderea popliteei.

Din 35 de embolectomii, restabilirea pulsului distal s-a obţinut în 25 de cazuri, iar insuccese în 10 cazuri: 6 din 7 cazuri de embolii survenite în infarcte miocardice şi 4 din 28 de operaţii pentru embolii survenite în stenoza mitrală.

РЕЗЮМЕ

Монография Якоба и предположения Ольвина, Дая и Эмиллиана относительно ретроградного потока в артериальном стволе привели к новой хирургической концепции в области эмболий конечностей.

Автор приводит свои личные результаты и наблюдения, связанные с 35 случаями эмболэктомии, проведенной в течение последних лет. Чаще всего эмболии конечностей являются множественными. из оперированных больных только у 5 была обнаружена одна эмболия, а у 30 — сгустки крови нескольких сантиметров длины были расположены на различных уровнях. Множественность эмболий, а не одновременный артериальный спазм объясняет ряд хирургических неудач в восстановлении кровообращения, так как воздействие проводится лишь на проксимальную эмболию, не предполагая дистальных сгустков. Сужение сосуда, расположенного дистально от препятствия, по-видимому не является следствием артериального спазма, а находится в непосредственной связи с количеством крови, транспортируемой соответствующим сосудом. Сокращение и отсутствие пульса в участке, располо-

Scanned with OKEN Scanner

женном вблизи препятствия, повидимому является по существу последствием наличия сгустка, расположенного над исследуемым сосудом.

Эмболэктомия является единственным целесообразным лечением, причем для ее проведения не следует ожидать более 2 часов. Автор применил метод ретроградного кровотока, примененного по участкам. Например: если проксимальный эмбол расположен на разветвлении общей бедренной аратерии, то эта артерия вместе с подколенной впадиной обнажаются, причем первая открывается. С помощью канули, вводимой в подколенную впадину, впрыскивают под давлением соляной раствор для вытеснения сгустка; если этот маневр производится успешно, то бедренная артерия восстанавливается. Если дистальный пульс снова появляется после этого маневра, то операция заканчивается, если же нет, то дистальный участок между задней большеберцовой артерией и подколенной ямкой обрабатываются таким же образом после вскрытия подколенной впадины.

Из 35 случаев эмболэктомии, восстановление дистального пульса было достигнуто в 25 случаях, неудачи — в 10 случаях, 6 из 7 случаев эмболий, возникших при инфарктах миокарда и 4 из 28 операци по поводу эмболий, возникших при митральном стенозе.

ABSTRACT

Jacob's monograph and the suggestions of Olwin, Dye and Julian concerning the retrograde stream in the arterial system led to a new conception in embolism of the limbs.

The author relates the results obtained and his observations in 35 embolectomies performed during the last years. In the limbs embolisms are usually multiple. Only 5 of 35 operated patients had a single embolus, in the other 30 cases there were several clots, a few cm long, situated at different levels. The multiplicity of the emboli and not the concomitant arterial spasm accounts for certain cases of surgical failure to reestablish the circulation, because the proximal embolus alone is approached, without being aware of the presence of distal clots. Contraction of the vessel, distal to the obstruction, appears not to be due to the arterial spasm, but directly related to the amount of blood flowing through the respective vessel; contraction and absence of the pulse in the segment proximal to the obstruction may be assumed to be the consequence of a clot situated above the explored vessel.

Embolectomy is the only rational treatment and should not be delayed more than two hours. The author applied the segmentary retrograde current method. For instance : when the proximal embolus is situated at the bifurcation of the common femoral artery, this artery together with the popliteal are denuded and the former is opened. Saline is injected under pressure through a tube introduced into the popliteal artery in order to force the clot out; if this is successful the femoral is closed. When the distal pulse returns after this manoeuvre, the operation is over ; if not, the distal segment between the posterior tibial and popliteal arteries is treated in the same way after opening the popliteal artery.

The distal pulse was reestablished in 25 of 35 embolectomies ; in the other lo cases the result was negative : in 6 of 7 cases of embolism in the course of myocardial infarction and 4 of 28 operations for embolism in the course of mitral stenosis.

RÉSUMÉ

La monographie de Jacob et la suggestion de Olwin, Die et Julian sur le courant rétrograde dans l'arbre artériel ont mené à une nouvelle conception chirurgicale dans les embolies des membres.

L'auteur présente ses résultats et ses observations à la suite de 35 embolectomies pratiquées au cours des dernières années. Les embolies des membres sont le plus souvent multiples. Sur 35 malades opérés, seulement 5 présentaient une embolie unique, chez 30 ont été constatés des caillots longs de quelques cm, situés à différents niveaux. La multiplicité des embolies et non pas le spasme artériel concomitant expliquent certains insuccès chirurgicaux dans le rétablissement de la circulation, étant donné qu'on attaque seulement l'embolie proximale, sans qu'on soupçonne l'existence de caillots distaux. La contraction des vaisseaux, en sens distal par rapport à l'obstruction, ne serait pas due au spasme artériel, mais serait en rapport direct avec la quantité de sang transporté par le vaisseau respectif ; la contraction et l'absence du pouls dans le segment proximal par rapport à l'obstruction seraient en réalité la conséquence d'un caillot situé au-dessus du vaisseau exploré.

Scanned with OKEN Scanner

L'embolectomie est l'unique traitement rationnel et il ne faut pas différer son application plus de 2 heures. L'auteur a pratiqué la méthode du courant rétrograde appliqué sur les segments. Par exemple, si l'embolus proximal est à la bifurcation de la femorale commune, cette artère et l'artère poplitée sont dénudées et la première est ouverte. A l'aide d'une canule introduite dans la poplitée, on injecte sous pression une solution saline pour exprimer le caillot ; si la manoeuvre réussit, la fémorale se rétabilt. Si le pouls distal revient après cette manoeuvre, l'opération est achevée ; sinon, le segment distal entre l'artère tibiale postérieure et l'artère poplitée est traité de la même manière après l'ouverture de l'artère poplitée.

Sur 35 embolectomies, le pouls distal a été retabli dans 25 cas, tandis que dans 10 cas ont été energistrés des echecs : 6 sur 7 embolies survenues dans des infarctus myccardiques et 4 de 28 opérations pour embolies survenues dans la sténose mitrale.

Scanned with OKEN Scanner

CERCETĂRI PRIVIND EXPLORAREA APARATULUI CARDIOVASCULAR ÎN FEOCROMOCITOM

Acad. *ŞT. M. MILCU*, dr. *D. POPOVICI* *

În feocromocitom se poate vorbi de o alterare progresivă a integrităţii funcţionale şi morfologice a aparatului cardiovascular. Evoluţia frecvent dramatică a cazurilor de feocromocitom este rezultatul efectelor nocive ale catecolilor asupra aparatului cardiovascular. Moartea survine prin oprirea neaşteptată a inimii, hemoragie cerebrală, insuficienţă cardiacă acută, edem pulmonar, fibrilaţie ventriculară, colaps periferic-şoc (survenit spontan prin tromboză arterială urmată de necroza tumorii sau hemoragii intratumorale) sau postoperator cînd coexistă o insuficienţă corticosuprarenală.

În Clinica de endocrinologie, în afara problemelor de diagnostic[1] — — localizare (tumoarea nu este localizată în suprarenale în aproximativ 12% din cazuri, hipersecreţia izolată de noradrenalină pledînd pentru localizarea aberantă) şi problemelor legate de tratamentul chirurgical, se acordă o atenţie deosebită cercetării aparatului cardiovascular pentru a asigura un maximum de securitate în perioada pre-, intra- şi postoperatorie. În acest sens este axată lucrarea de faţă care tinde să elucideze, atît aspecte practice, cît şi aspecte teoretice legate de patogenia accidentelor menţionate.

Polimorfismul semnelor funcţionale şi semnele obiective la examenul fizic al aparatului cardiovascular sînt cele menţionate în general în hipertensiunea arterială oscilantă şi în hipertensiunea arterială stabilizată cu visceralizarea renală, cerebrală, coronariană în faza de compensare şi de decompensare funcţională, însoţite de anxietate, paloare, tremurături, transpiraţii profuze, tulburări de vedere, dureri abdominale cu greaţă, vărsături, cefalee etc. şi un sindrom metabolic-adrenergic, pierderi în greutate, hiperglicemie, metabolism bazal crescut etc.

* Institutul de endocrinologie „C. I. Parhon", Bucureşti.

[1] Probele presoare şi depresoare sînt contraindicate în cazurile cu insuficienţă cardiacă, aritmii — fibrilaţie auriculară, tahicardii paroxistice, boală coronariană, — angor sau infarct miocardic în antecedente.

Cazurile de feocromocitom fără simptome sînt excepțional de rare (forme maligne). Visceralizarea cardiovasculară este în raport cu forma anatomoclinică, cu tipul de proliferare : tumoare, hiperplazie ; cu tipul de secreție (predominant noradrenalină sau adrenalină) ; cu mecanismul secreției (intermitent, continuu), cu factorii de inactivare (sistemele enzimatice catecolo-metil-transferaza și mono-amin-oxidaza)[1] și stadiul de evoluție, orice hipertensiune devine secundar malignă, indiferent dacă era primitivă sau secundară. Astfel se constată cazuri de feocromocitom cu tensiunea arterială de fond normală, dar cu hipertensiunea arterială paroxistică ; feocromocitom cu hipertensiune permanentă ; feocromocitom cu hipertensiunea arterială malignă.

Material și metodă

Echilibrul circulator și rezultatele finale : debitul-minut, presiunea medie, coeficientul irigației coronariene etc. pot fi realizate și menținute în raport cu nivelul funcțional indus de excesul de hormoni, o perioadă mai lungă sau mai scurtă de timp, în ciuda alterării integrității funcționale a mușchiului inimii și a teritoriului vascular ; a unei game de leziuni în mai mare sau mai mică măsură reversibile. Recunoașterea stadiului preclinic și a gradului de visceralizare cardiovascular este posibilă prin aplicarea unei cercetări cantitative care să ne permită să apreciem obiectiv cum se realizează echilibrul circulator ; abaterile pe care le constatăm, respectiv depășirea limitelor de variație fiziologică a diverșilor parametri, ne informează în ce măsură este alterată capacitatea funcțională a inimii și gradul de visceralizare în teritoriul vascular. S-au determinat valorile absolute, precum și raporturile ce se stabilesc între indicii cardiodinamici (tehnica Edens și Kj. Blumberger), parametrii hemodinamici (metoda sfigmografică Broemser-Ranke), electrocardiograma (analiza cronologică și morfologică), sfigmograma arterei carotide (studiul cronologic și morfologic), durata undei fundamentale, indicele circulației coronariene și temperatura cutană (termometru cutan sistem Heidenwolff).

Material

S-au făcut explorări complexe în sensul menționat înainte și după perfuzia cu noradrenalină la normali (cazul P. C. în vîrstă de 27 de ani) ; în 12 cazuri de feocromocitom în ultimii 2 ani, menționăm : înainte și după administrarea de regitină cazurile de feocromocitom (M.A., în vîrstă de 53 de ani și S. G., în vîrstă de 21 ani) ; preoperator (cazul D. C. în vîrstă de 37 de ani exitat) ; pre- și postoperator (N. C. în vîrstă de 29 de ani ; M. A., în vîrstă de 53 de ani ; F. F., în vîrstă de 45 de ani ; S. G. în vîrstă de 21 de ani), în aceste ultime cazuri făcîndu-se explorări imediat postoperator, după perfuzii repetate (care au depășit limita beneficiului terapeutic).

Rezultate

Modificările observate în timpul perfuziei cu noradrenalină la normali, în funcție de cantitatea administrată pe kilocorp și ritmul administrării pe minut, ne oferă o imagine dinamică a condițiilor care duc la

[1] John Eckstein.

Scanned with OKEN Scanner

visceralizarea cardiovasculară în feocromocitom, echivalînd prima etapă de evoluţie ; evident nedepăşind limita de securitate admisă de 0,2 μg/kg/min.[1] Nu apar modificări importante electrocardiografice şi nici nu se modifică indicii cardiodinamici, deşi sînt condiţii de suprasolicitare cardiovasculară ; tensiunea arterială creşte de la 134/87 la 176/104 mmHg, lucrul mecanic al ventriculului stîng, cu 25,4 % ceea ce atestă integritatea funcţională a inimii. Cazul P.C., în vîrstă de 26 de ani : 175 cm, 117 kg.

Bolnavul P. C., normal. Menţionăm modificările electrocardiografice observate în timpul perfuziei cu noradrenalină : rărirea ritmului sinuzal de la 66/min. la 48/min. (reflex vagal), semne de supraumplere auriculară dreaptă P/sec. *PQ* de la 1,3 se reduce la 0,6, valoarea absolută a *QT* fiind mai mare decît cea relativă. Deşi creşte travaliul ventriculului stîng, debitul-bătaie, tensiunea arterială etc., devierea axului *AQRS* şi *AT* spre stînga iniţială se reduce fără să se modifice disociaţia *AQRS/AT*, ceea ce ar putea fi interpretat ca rezultat al unui efect cardiometabolic pozitiv sau însumarea unei solicitări a inimii drepte.

Durata sistolei izotonice în raport cu debitul-bătaie (Vs) şi alura ventriculară (A.V.) se menţine în limitele de variaţie fiziologică.

Sistola mecanică în raport cu cea electrică se menţine, de asemenea, în limitele de variaţie fiziologică.

Sistola electrică, valoarea absolută, moderat alungită, se menţine în limitele de variaţie a valorii relative.

Sistola izometrică, valoarea absolută în limite normale, în raport cu sistola mecanică, se menţine în limitele de variaţie fiziologice.

Debitul-bătaie creşte de la 86 ml la 104 ml cu 21 %, alura ventriculară se răreşte de la 64/min. la 48/min. cu 25 % (reacţie vagală). Debitul-minut se reduce moderat de la 5,5 l/min. la 5 l/min., lucrul mecanic al ventriculului stîng creşte de la 7,8 la 9 kg/m/min. cu 25,4 % ; tensiunea arterială, de la 134/87 la 176/104 mmHg ; presiunea medie, de la 107 la 135 mmHg cu 26 % ; durata undei fundamentale, de la 872 la 1 800 cu 103 % (modificare caracteristică pentru efect de tip noradrenalinic) ; rezistenţa elastică, cu 16,6 % ; viteza de propagare a undei pulsatile, de la 5,45 m/sec. la 7,20 m/sec. cu 33 % ; rezistenţa periferică, de la 1 280 la 1 645 dy/cm^{-5}/sec. cu 28,5 % ; temperatura cutană distal pe pulpa indexului scade de la 30° la 23,5°. Noradrenalina nu are efecte metabolice importante în ritmul de perfuzie administrat.

Efectele hemodinamice sînt dominante.

Discuţii

Noradrenalina are un puternic efect vasoconstrictor periferic şi determină o creştere importantă a tensiunii arteriale. Survine o redistribuţie a sîngelui central, perfuzia cu noradrenalină reduce curentul de

[1] După C. Nahas şi colab. cantitatea limită admisă nu trebuie să depăşească 0,8 μg/kg/min. Muşchiul inimii fixează şi stochează catecolaminele, totuşi după injectarea unor doze de catecoli mai mare de 2,00 μg/kg încetează să crească conţinutul în catecoli al inimii de pisică (von Euler).

Scanned with OKEN Scanner

sînge în mușchii extremităților, în teritoriul renal splanhnic, în timp ce îl crește în teritoriul coronarian. Noradrenalina determină o creștere a tensiunii arteriale medii (în cazul P. C. a crescut cu 26%) și o reducere în fluxul plasmatic renal, determinînd o creștere a rezistenței renale

Bolnavul P. C., 27 ani. Normal. Perfuzie cu noradrenalină. Înainte și în timpul

Data	Frecvența		P		P	*PQ* interval 0,12–0,20 sec.	*QT* (*RT* = 0,7 × *QT*)		
	A.A./ min.	A.V./ min.	Durata 0,08–0,12 sec.	Amplit. 0,02–2,2 mm	Seg. *PQ* (0,10) 1–1,6		A	R	$\frac{QT}{RR}$
I	66	66	0,09	0,5	$\frac{0,09}{0,07} = 13$	0,16	0,39	0,38	43,3% N=37–40%
In timpul perfuziei cu noradrenalină									
II	48	48	0,06	0,05	$\frac{0,06}{0,10} = 0,6$	0,16	0,46	0,43	36,5% N=32–33%

* Pentru prescurtări, a se vedea anexa de la sfîrșitul articolului.

(+68% la normali) *. Noradrenalina crește „volumul de sînge circulant central", determină o constricție venoasă perifierică și un reflux al sîngelui din extremități. În acest sens interpretăm reducerea marcată a temperaturii cutane pe pulpa indexului de la 30° la 23,5°. Noradrenalina determină o intensă bradicardie (în cazul P. C. frecvența cardiacă s-a redus de la 64 la 48/min.). Bradicardia este considerată de origine reflexă, mediată de vag, deoarece este blocată prin atropină; efectul cronotrop negativ determinat de reflexele vagale maschează efectul de stimulare direct al noradrenalinei. Debitul cardiac nu se modifică semnificativ. Perfuzia cu noradrenalină crește presiunea în artera și în „capilarul" pulmonar; creșterea a fost atribuită unei supraîncărcări primare cu sînge în sistemul venos al plămînului și în mai mică măsură constricției vaselor pulmonare. În acest sens interpretăm semnele de supraumplere auriculară dreaptă — observate electrocardiografic după perfuzia cu noradrenalină în cazul P. C. — și devierea de ax spre dreapta — observată în cazul S. G., 24.XI, după perfuzii repetate cu noradrenalină. În mod normal, cînd crește debitul rezistența în mica circulație se reduce pînă la de 3 ori, fără să modifice presiunea medie; depășirea acestor limite crește presiunea medie în mica circulație și antrenează consecințele hemodinamice și electrocardiografice menționate (mecanism important în patogenia edemului pulmonar [1] care se însumează insuficienței ventriculare stîngi).

Efecte cardiometabolice pozitive

Creșterea lucrului mecanic al ventriculului stîng cu 25,4%, a debitului-bătaie cu 21% fără abateri în afara limitelor fiziologice ale indicilor cardiodinamici o atribuim măririi capacității funcționale a elementelor

* Gombos A. Ervin.

[1] Se șterge gradientul de presiune arteră pulmonară — capilar pulmonar (PAP-PCP).

Scanned with OKEN Scanner

contractile. Adrenalina pe ţesutul specific excitoconductor favorizează alimentarea căii pentozice (caracteristică acestei structuri metabolice)[1], implicit automatismul şi conductibilitatea, efect mascat de reflexele vagale. Adrenalina activează fosforilaza, sinteza rapidă de glucozo-6-fosfat,

perfuziei la 55 de minute. Ritmul de perfuzie 0,18/kg/min.*

QRS			Deflex. intrinsecă		Segmentul *ST*	*T*		*T* durată $\frac{QT}{2} - 0{,}01$	*U*	*AQRS*	*AT*	*AQRS/AT* >100 pat. 45% >120 pat. 100%
Durata 0,05–0,10 sec.	Amplitudinea 5–18 min.	Morfologia	V_2 0,01–0,03 sec.	V_5 0,03–0,05 sec.		Amplitudinea 3–5 mm	*T/QRS* 15–30%					
0,06	5,5	R_1S_3	0,02	0,04	izo	+2,5	44%	0,185 N=0,17	–	–7°	+18°	25°
0,06	5	R_1S_3	0,03	0,05	izo	+2,5	39%	0,22 N=0,20	–	+11°	+38°	27°

intensifică metabolizarea pe calea Endem, Meyerhoff, Krebs[2] (E.M.K.), se ameliorează sinteza de ATP şi fosfagen. M. E. Raiskina a pus în evidenţă cu P^{32} că adrenalina şi stimularea simpaticului cresc cantitatea de fosfagen, în timp ce conţinutul de ATP rămîne neschimbat aparent, coexistînd un ritm crescut, atît în sinteză, cît şi în utilizare. Prezenţa noradrenalinei şi a L-noradrenalinei este indispensabilă şi în transferul de energie de la moleculele de fosfaţi cu un înalt potenţial la proteinele muşchiului cardiac (miofibrilele contractile). O cantitate fiziologică de L-noradrenalină este necesară în timpul fazei de relaxare, ceea ce permite disocierea actinei şi a miozinei (G. G. Nahas şi colab.). În acest sens interpretăm creşterea debitului-bătaie (cazul P.C., de la 86 ml la 104 ml). Activarea depolarizării şi a conductibilităţii împiedică o pierdere mare de energie chimică care survine fiziologic prin tracţiunea pe care o exercită zonele care se contractă mai devreme asupra celor care se contractă mai tîrziu. Raportînd travaliul efectuat înainte şi în timpul perfuziei cu noradrenalină la coeficientul circulaţiei coronariene, corespunzător constatăm o creştere semnificativă a randamentului cardiac în raport cu irigaţia coronariană. În acest sens interpretăm modificările inotrop-pozitive observate. Aminele adrenosimpatice controlează chimic metabolismul energetic şi funcţiile inimii; cresc consumul de oxigen şi măresc eficacitatea energetică (procentul de conversiune a energiei oxidative în travaliul mecanic), atît timp cît între debitul coronarian şi efectele metabolice energodinamice în miocard există o concordanţă. În acest sens interpretăm şi menţinerea traseului EKG în limite fiziologice.

[1] H. Laborit.

[2] Efectele inotrope pe care le determină catecolii pot fi corelate cu acţiunea de stimulare în formarea ciclului adenilic (Earl W. Sutherland).

Scanned with OKEN Scanner

P.C. 27 de ani	Sist. izm. *			Sistemul electric în raport cu sistemul mecanic și fonocardiografic					Sist. izotonică				D.M. 1/m	Trav. ventr. stg. kg/m/M.
				Q–T										
Normal Data	Val. abs./ sec.	Proc. 100% din sistemul mecanic	Mi-Ad- sec.	Val. abs./sec.	Val. rel./sec.	Sist. mec./ sist. electr.	Q — Mi sec.	Sg. II *T* sec.	Val. abs.	Val. în rap. cu Vs și A.V. sec.	Vs. cc.	A.V./ min.		
	0,05 — 0,10	20— 30%	0,015— 0,05			80— 96%	0,04— 0,07	—0,02 +0,05	0,22 0,32					4—4,5
I	0,09	26,5	0,03	0,39	0,38	87	0,06		0,31	0,315	86	64	5,5	7,8
În timpul perfuziei cu noradrenalină														
II	0,11	27,5	0,05	0,44	0,42	91	0,06		0,34	0,345	104	48	5	9

	E.T./sec.	U./sec.	T./sec.	α	Tip piezo-grad	U.F. (E.T.–U.)	a. m/sec.	E. dy/cm⁵/ sec.	W. dy/cm⁵/ sec.	E./W. 1—1,5	T.A. mmHg	P.M.	P.M.X A.V. 60—80
	0,22— 0,32	0,06— 0,11	0,02— 0,04	4,6° —10									
I	0,31	0,13	0,04	7,5	II	872	545	1 098	1 280	0,78	134/87	107	68,5
În timpul perfuziei cu noradrenalină													
II	0,34	0,19	0,10	18	II	1 800	720	1 280	1 645	0,79	176/104	135	65

* Pentru prescurtări, a se vedea anexa de la sfîrșitul articolului.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultate

După administrarea de regitină, în cazurile de feocromocitom, se constată modificări opuse celor observate după perfuzia cu noradrenalină. Astfel în cazul M. A., în vîrstă de 53 de ani , se constată feocromocitom cu hipertensiune arterială permanentă, T. A. 192/125 mmHg, cu o eliminare de adrenalină ce depăşea 1 200 γ în 24 de ore iar cea de noradrenalină 80 γ ; acidul vanilmandelic a fost de 48 mg/24 de ore (glicemia de 1,70 g‰, colesterolul 3,1 g‰, ureea 0,50 g‰, Na 3,4 g‰, K 0,20 g‰, 17—K.S. 12,24 g, 17 — OH.K.S., 18,36 mg/24 de ore); după administrarea intravenoasă a 5 mg regitină în 60 de secunde, a prezentat după 5 minute o reducere semnificativă a tensiunii arteriale la 140/85 mm Hg (test pozitiv) şi o serie de abateri mai puţin importante ale indicilor cardiodinamici şi ai electrocardiogramei faţă de modificările iniţiale şi modificările semnificative ale parametrilor hemodinamici şi ale rezultatelor finale.

Astfel : sistola izotonică 0,19 secunde este mai scurtă decît valoarea corespunzătoare debitului bătaie şi alura ventriculară (0,215 secunde) se menţine în acelaşi raport şi după regitină. Sistola mecanică, în raport cu sistola electrică, reprezintă numai 56%, mult sub limita inferioară fiziologică de 80% ; se menţine în acelaşi raport şi după regitină. Sistola electrică QT valoare absolută este mult alungită faţă de valoarea relativă ; se menţine în acelaşi raport şi după regitină. Debitul-bătaie 81,5 ml după regitină a fost de 85 ml ; nu se modifică semnificativ. Debitul-minut iniţial crescut de 9,75 l/min. după regitină a fost de 11,4 l/min. Alura ventriculară se accelerează tranzitoriu, respectiv la terminarea administrării i.v. de regitină a fost 150/min., la 1 minut a fost 136/min., la 5 minute revine la 120/min. valoare iniţială. Travaliul ventriculului stîng, mult crescut (19,8 kg/m/min.) se reduce după regitină la 16,4 kg/m/min. De asemenea, se reduce semnificativ durata undei fundamentale de la 1 360 la 850 ; viteza de propagare a undei pulsatile, de la 8,5 m/sec. la 6,1 m/sec ; rezistenţa elastică, de la 1 935 dy/cm^{-5}/sec. la 1 465 dy/cm^{-5}/sec. ; rezistenţa periferică de la 900 la 590 dy/cm^{-5}/sec. ; tensiunea arterială, de la 192/125 la 140/85 şi presiunea medie de la 153 mmHg la 108 mmHg ; de asemenea, coeficientul irigaţiei coronariene mult crescut de la 205 se reduce la 144 ; concomitent temperatura cutană de pe pulpa indexului a crescut de la 20 la 27° (modificare inversă celei observate după administrarea de noradrenalină).

Explorările cantitative ne oferă posibilitatea de a ierarhiza parametrii care individualizează visceralizarea cardiovasculară în feocromocitom. Condiţiile în care se realizează echilibrul circulator în feocromocitom duc la visceralizarea cardiacă şi vasculară. Aceste condiţii reflectă o suprasolicitare a inimii, întreţinută de hipertonia sistemică arterială şi arteriolară, la care se însumează acţiunea nemijlocită a catecolilor în exces asupra structurilor metabolice, în general, şi celor proprii inimii în special.

Vom prezenta cazurile de feocromocitom-limită observate ; se constată cazuri de feocromocitom cu o tensiune arterială permanentă normală, cu o evoluţie relativ benignă şi o visceralizare cardiovasculară redusă şi cazuri de feocromocitom cu hipertensiunea arterială marcată,

Scanned with OKEN Scanner

M.A., 53 de ani. Feocromocitom Data	Sist. izm.			Sist. electr. în raport cu sist. mec. și fonocardiogr.					Sist. izotonică					
				Q–T										
	Val. abs./sec.	Proc. 100% din sist. mec.	Mi-Ad-sec.	Val. abs., sec.	Val. rel./sec.	Sist. mec./sist. electr.	Q–Mî/sec.	Sg. II T./sec.	Val. abs.	Val. în rap. cu Vs și A.V./sec.	Vs./ml	A.V./min.	D.M./l/m	Trav. ventr. stg. kg/m/M.
	0,05–0,10	20–30%	0,015–0,05			80–96%	0,04–0,07	–0,02 +0,05	0,22 0,32					4–4,5
I				0,34	0,27	55,8			0,19	0,215	81,5	120	9,75	19,8
II	La 5 minute după administrarea i.v. 5 mg regitină													
				0,32	0,27	56			0,18	0,212	85	120	11,4	16,4
III	La 30 de zile după ablația tumorii cromafine postoperator													
				0,36	0,33	72			0,26	0,285	82	85	6,95	10,6

	E.T./sec.	U./sec.	T./sec.	Δ	Tip piezo-grad.	U.F. a (E.T.–U.)	a. m/sec.	E. dy/cm^{-5}/sec.	W dy/cm^{-5}/sec.	E./W. 1–1,5	T.A. mmHg	P.M.	P.M.×A.V. 60–80
	0,22–0,32	0,06–0,11	0,02–0,04	4,6°–10									
I	0,19	0,03	0,05	7,5	II	1 360	850	1 935	900	2,15	192/125	153	205
II	La 5 min. după adm. i.v. 5 mg regitină												
	0,18	0,03	0,05	5,5	II	850	610	1 465	590	2,4	140/85	108	144
III	La 30 de zile după ablația tumorii cromafine, postoperator												
	0,26	0,15	0,04	6	II	1 275	850	1 470	1 060	1,39	150/90	115	94

Scanned with OKEN Scanner

	N. C., 29 de ani. Feocromocitom Data	Sist. izm.			Sist. electr. în raport cu sist. mec. și fonocardiogr.					Sist. izotonică				D.M. l/m	Trav. ventr. stg. kg/m/M
		Val. abs./sec.	Proc. 100% din sist. mec.	Mi-Ad- sec.	Q – T Val. abs./sec.	Q – T Val. rel./sec.	Sist. mec./sist. electr.	Q-Mî/sec.	Sg. II T./sec.	Val. abs.	Val. în rap. cu Vs și A.V./sec.	Vs./ml	A.V./ min.		
		0,05– 0,10	20 – 30 %	0,015– 0,05			80– 96 %	0,04– 0,07	–0,02 +0,05	0,22 0,32					4 – 4,5
I	6.X. 1961	0,08	25	0,03	36	36	89	0,05	+0,02	0,29	0,283	49	70	3,3	4,6
II	Operat 10.X.1961.														
	28.X	0,10	31	0,05	33	35	97	0,05	+0,02	0,27	0,305	90	70	6,5	8,1

	E.T./sec.	U./sec.	T./sec.	$\measuredangle$	Tip piezo-grad.	U.F. a (S.T.–U).	a. m/sec.	E. dy/ cm^{-5} sec.	W. dy/cm^{-5} sec.	E/W. 1–1,5	T. A. mmHg	P. M.	P.M. ×A.V. 60–80
	0,22– 0,32	0,06– 0,11	0,02– 0,04	4,6° –10									
I	0,29	0,07	0,03	6	I	1 980	900	1 700	2 100	0,81	127/86	105	70
II	Operat 10.X. 1961.												
	0,27	0,10	0,04	13	I	765	450	985	933	1,06	120/75	94	66

Scanned with OKEN Scanner

permanentă, cu evoluție secundar malignă și o visceralizare cardiacă și vasculară gravă. În acest sens vom discuta cazul N. C. 3. în vîrstă de 29 de ani, care prezenta o tensiune arterială de fond în limite normale, cu eliminările de catecoli în urină crescute relativ moderat : noradrenalina 123—165 γ în 24 de ore, adrenalina 81—98 γ în 24 de ore ; în crize prezenta, concomitent cu ascensiunea tensiunii arteriale, eliminări mai importante de adrenalină ; Na = 2,9 g‰, K = 0,195 g‰, 17—K.S.= 21,12 mg/24 de ore, 17—OHKS=26,8 mg/24 de ore ; nu prezenta un sindrom metabolic important. Glicemia era de 0,99 g ‰, în criză 1,44g‰.

Traseul electrocardiografic era în limite normale ; indicii cardiodinamici se situează în limitele variațiilor fiziologice ; de asemenea și rezultatele realizate, volumul sistolic, debit-minutul, travaliul ventriculului stîng, indicele circulației coronariene, limite care se mențin și postoperator. Analiza cronologică și morfologică a piezogramei aortei carotide se situează în limitele variației fizologice. Se constată abateri ale parametrilor teritoriului vascular semnificativ crescute. Astfel durata undei fundamentale crescută preoperator se reduce cu 38,5 % postoperator, viteza de propagare a undei pulsatile se reduce cu 50 % postoperator ; de asemenea, rezistența elastică de la 1 700 se reduce la 985 dy/cm^{-5}/sec. cu 58 %, rezistența periferică crescută 2 100 se reduce la 933 dy/cm^{-5}/sec. cu 44,5 % postoperator. Tensiunea arterială de la 127/86 și o presiune medie de 105 mm Hg se reduce la 120/75 și o presiune medie de 94 mmHg postoperator ; indexul circulației coronariene de la 70 preoperator se reduce la 66 postoperator — nesemnificativ.

În opoziție cu cazul precedent bolnavul D. C., în vîrstă de 37 de ani, prezenta o hipertensiune permanentă (185/135 mmHg), cu evoluție malignă, cu o visceralizare cardiacă gravă, cu modificări importante ale tuturor parametrilor investigați. Eliminările de noradrenalină au fost de 90γ în 24 de ore, iar de adrenalină de 578 mg/24 de ore ; Na 2 g‰, K 0,135 g‰, Mg 0,023 g‰ ; prezenta un sindrom metabolic important (pierduse 30 kg în 8 luni), era cașectic (34 kg/168 cm, glicemia 1,24 g ‰, rezerva alcalină 46,2 CO_2 %). Electrocardiograma prezenta modificări importante cu o tendință marcată la aritmie extrasistolică polifocală ; bolnavul a exitat pe neașteptate, probabil prin oprirea inimii.

Indicii cardiodinamici prezentau abateri importante : sistola izotonică scurtată (0,18 secunde) reprezenta numai 84 % din durata corespunzătoare debitului-bătaie și alurei ventriculare ; sistola mecanică reprezenta numai 55 % din durata sistolei electrice, mult sub limita inferioară fiziologică de 80 %. Sistola electrică QT, mult alungită (0,40 secunde față de valoarea relativă) (0,30 secunde). Volumul sistolic, redus (28 ml) ; alura ventriculară, 100/min., debitul-minut, 2,8 l/min. Travaliul ventriculului stîng era de 18,8 kg/m/min., mult crescut. De asemenea valorile care depășeau cu mult limitele fiziologice aveau durata undei fundamentale 1 390 ; vitezele de propagare a undei pulsatile, 10,75 m/sec. ; rezistența elastică mult crescută, era de 3250 dy/cm^{-5}/sec. ; rezistența periferică, 3 900 dy/cm^{-5}/sec., mult crescută, o considerăm și un indice important în aprecierea gradului de malignizare a hipertensiunii arteriale. Tensiunea arterială a fost 185/135, iar presiunea medie 156 mmHg ; indicele circulației coronariene 156 era, de asemenea, crescut.

Scanned with OKEN Scanner

	D. C. 37 de ani Feocromocitom Data	Sist. izm.			Sist. electr. în raport cu sist. mec. și fonocardiogr.					Sist. izotonică				D. M. l/m	Trav. ventr. stg. kg/m/M.
					Q – T										
		Val. abs./ sec.	Proc. 100% din sist. mec.	Mi-Ad-/ sec.	Val. abs./ sec.	Val. rel./ sec.	Sist. mec./ sist. electr.	Q-Mî/sec.	Sg. II T./sec.	Val. abs.	Val. în rap. cu Vs și A.V./ sec.	Vs/ ml	A. V./ min.		
		0,05– 0,10	20– 30 %	0,015– 0,05			80– 96 %	0,04– 0,07	–0,02 +0,05	0,22 0,32					4–4,5
I	20.X	–	–	–	0,40	0,30	45	–	–	0,18	0,215	28	100	2,8	5,8
		Exitat 24.X.1962													

	E.T./ sec.	U./ sec.	T./ sec.	Δ	Tip piezo-grad.	U. F. a (E. T.–U.)	a. m/sec.	E. dy/cm^{-5}/ sec.	W. dy/cm^{-5}/ sec.	E./W. 1–1,5	T. A. mmHg	P. M.	P.M.×A.V. 60–80
	0,22– 0,32	0,06– 0,11	0,02– 0,04	4,6° –10									
I	0,18	0,08	0,03	11	III	1 395	1 075	3 350	3 900	0,86	185/135	156	156

Scanned with OKEN Scanner

Anatomopatologic, în cazurile de feocromocitom exitate pe neașteptate de insuficiență miocardică, se constată modificări histologice importante : leziuni degenerative avansate în grupe de fibre musculare, focare de necroză, hemoragii și un exsudat interstițial cronic, leziuni similare celor pe care le-au determinat perfuziile cu noradrenalină intempestive la om și observațiile făcute în condiții experimentale [1]. Se menționează, de asemenea, o fibroză coronariană care constă într-o îngroșare lamelară stratificată a tunicii interne arteriale care determină o insuficiență coronariană progresivă (A. Perrin și J. Normand).

Din confruntarea datelor de explorare efectuate pre- și postoperator se poate aprecia gradul de visceralizare retrospectiv. Apreciem, în acest sens, revenirea traseului electrocardiografic și recuperarea indicilor cardiodinamici și parametrilor hemodinamici în limitele de variații fiziologice postoperatorii. Vom considera cazul F. F., în vîrstă de 45 de ani, cu o eliminare de catecoli în urină : noradrenalină 704—820 γ/24 de ore, adrenalină 42—48 γ /24 de ore, cu o tensiune arterială permanentă de 210/125 mmHg, care evolua de cca. 7 ani, și cazul S. G., în vîrstă de 21 de ani, cu o eliminare de catecoli în urină de : noradrenalină 275 γ/24 de ore, adrenalină 15 γ /24 de ore, cu o tensiune arterială permanentă de 181/127 mmHg evolua de cca. 2 ani. Pare a fi un paralelism între gradul de visceralizare, pe de o parte, și gradul de solicitare funcțională — eliminările de catecoli, vîrsta și timpul de evoluție al feocromocitomului — pe de altă parte. Din confruntarea datelor constatăm : durata sistolei izotonice scurtată este de numai 86,5% și 91% din valoarea corespunzătoare volumului sistolic și alurei ventriculare, respectiv a fost 0,26 în loc de 0,30 secunde (cazul F. F.) și 0,25 în loc de 0,275 secunde (cazul S. G.). După ablația tumorii cromafine, în ambele cazuri, valoarea sistolei izotonice este egală cu valoarea corespunzătoare debitului-bătaie și alurii ventriculare. Sistola mecanică, în raport cu cea electrică, a fost 76,5% (în cazul F. F.) și 70% (cazul S. G.), sub limita inferioară fiziologică de 80%. Acest raport revine în limitele fiziologice postoperator în ambele cazuri. Sistola electrică QT este mult alungită, depășește valoarea relativă cu 15% (cazul F F.) și 22% (cazul S. G.), postoperator revine în limitele de variație fiziologică. Sistola izometrică, moderat alungită în valoarea absolută, în raport cu sistola mecanică, a fost 31% (cazul F. F.) și 35% (cazul S. G.), depășind limita superioară fiziologică de 30%. Postoperator revine în limitele fiziologice. Volumul sistolic și debitul-minut de 72 ml și 5,9 l/min. (cazul F. F.) nu au suferit modificări importante, postoperator a fost 90 ml și 6,9 l/min. ; în cazul S. G. debitul-bătaie și debitul-minut preoperator este de 40 ml și 3 l/min. ; postoperator a fost 47 ml și 4,6 l/min. ; de asemenea nu a suferit modificări semnificative. Travaliul ventriculului stîng în cazul F.F. s-a redus de la 12,6 kg/m/min. la 9,7 kg/m/min. postoperator. Revenirea numai parțială și a modificărilor electrocardiografice în acest caz atestă un stadiu de visceralizare mai avansat decît în cazul S. G. Travaliul ventriculului stîng în cazul S. G. de la 6 kg/m/minut (la limita superioară fiziologică) preoperator s-a redus la 5,4 kg/m/min. postoperator ; modificări electrocardiografice în acest caz nu au fost preoperator, traseul s-a menținut

[1] Kline I. K.

Scanned with OKEN Scanner

	F. F., 45 de ani. Feocromocitom Data	Sist. izm.			Sist. electr. în raport cu sist. mec. și fonocardiogr.					Sist. izotonică				D.M. l/m	Trav. ventr. stg. kg/m/M.
					Q–T										
		Val. abs./sec.	Proc. 100% din sist. mec.	Mi-Ad-/sec.	Val. abs./sec.	Val. rel./sec.	Sist. mec./sist. electr.	Q–Mi/sec.	Sg. II T./sec.	Val. abs.	Val. în rap. cu Vs și A.V./sec.	Vs./ml.	A.V./ min.		
		0,05–0,10	20 – 30 %	0,015–0,05			80–96 %	0,04–0,07	–0,02 +0,05	0,22 0,32					4–4,5
I	29.III. 1961	0,09	31	0,03	0,38	0,33	76,5	0,06	0	0,26	0,30	72	82	5,9	12,6
II	Operată 20.IV.1961.														
	30.IV.	0,11	34,3	0,06	0,34	0,33	94	0,05		0,26	0,27	66,5	85	5,65	6,9
III	6.V.	0,10	33,3	0,05	0,36	0,32	83	0,05		0,25	0,27	92	93	8,5	11,8
IV	5.III. 1962	0,09	28,2	0,02	0,33	0,33	97	0,07	+0,04	0,30	0,30	90	77	6,9	9,7

	E.T./sec.	U./sec.	T./sec.	α	Tip piezo-grad.	U.F. a. (E.T.–U.)	a. m/sec.	E. dy/cm^{-5}/sec.	W. dy/cm^{-5}/sec.	E./W. 1–1,5	T.A. mmHg	P.M.	P.M. × A.V. 60–80
	0,22–0,32	0,06–0,11	0,02–0,04	4,6° –10									
I	0,26	0,16	0,04	9	II	1 335	1 335	2 430	1 680	1,45	210/125	161	132
	Operată 20.IV.1961.												
II	0,26	0,10	0,04	7	II	1 665	1 040	1 700	1 120	1,52	129/79	92	78
III	0,25	0,17	0,05	17	II	473	590	1 118	775	1,44	131/84	104	97
IV	0,30	0,18	0,04	15	II	625	520	792	1 075	0,65	124/92	106	81,5

Scanned with OKEN Scanner

	S.G. 21 de ani. Feocromocitom Data	Sist. izm.			Sist. electr. în raport cu sist. mec. și fonocardiogr.					Sist. izotonică				D.M. l/m	Trav. ventr. stg. kg/m/M
					Q–T										
		Val. abs./sec.	Proc. 100% din sist. mec.	Mi-Ad-/sec.	Val. abs./sec.	Val. rel./sec.	Sist. mec./sist. electr.	Q–Mi/sec.	Sg. II T./sec.	Val. abs.	Val. în raport Vs și A.V./sec.	V.S./ml.	A.V./ min.		
		0,05–0,10	20–30%	0,015–0,05			80–96%	0,04–0,07+	0,02 0,05	0,22 0,32					4–4,5
I	28.X.	0,11	35,5	0,06	44	36	70	0,05	–0,11	0,25	0,275	40	71	3	6
II	După regitină 15.XI.	0,08	30,8	0,04	32	34	81,5	0,04	–0,04	0,22	0,24	45,5	88	4	5,5
III	Op. 22.XI. – perfuzii prelungite, nor. -a. + a. până la 24.XI. 24.XI.	0,11	56	0,05	28	31	71	0,06	–0,02	0,15	0,215	34	105	3,62	4,6
IV	25.XI.	0,0)	36	0,04	28	33	89,5	0,05	0	0,22	0,27	52,4	79	4,15	5,5
V	28.XI.	0,08	32	0,02	32	34	78,3	0,05	0	0,22	0,26	47	82	3,85	5,1
VI	6.XII.	0,08	28	0,035	32	34	85	0,04	+0,01	0,24	0,24	37	91	3,5	3,93
VII	11.XI	0,10	33	0,05	32	31	94	0,05	+0,03	0,25	0,24	47	97	4,6	5,4

Scanned with OKEN Scanner

în limite normale şi postoperator. Visceralizarea cardiovasculară în acest caz a fost surprinsă într-o primă etapă de evoluţie. În ceea ce priveşte teritoriul vascular constatăm o reducere mai importantă a abaterilor parametrilor cercetaţi faţă de valorile iniţiale în cazul S. G. decît în cazul F. F.; abaterile în acest teritoriu premerg modificările indicilor cardiodinamici şi cele electrocardiografice. Durata undei fundamentale, iniţial mărită, se reduce postoperator cu 47% (cazul F. F.) şi 61% (cazul S. G.); postoperator scade, de asemenea, viteza de propagare a undei pulsatile cu 59% (cazul F. F.) şi cu 67% (cazul S. G.); rezistenţa elastică, iniţial crescută, se reduce postoperator cu 32,5% (cazul F. F.) şi cu 66,5% (cazul S. G.); rezistenţa periferică, iniţial crescută, se reduce postoperator cu 64% (cazul F. F.) şi cu 377% (cazul S. G.); tensiunea arterială 210/185 şi o presiune medie de 161 mmHg preoperator, în cazul F. F., se reduc la 124/92 şi o presiune medie de 106 mmHg postoperator. În cazul S. G. tensiunea arterială de 181/127 şi o presiune medie de 150 mmHg preoperator se reduc la 108/74 şi o presiune medie de 88,6 mmHg postoperator; coeficientul irigaţiei coronariene se reduce de la 132 la 81,5 în cazul F. F. postoperator şi de la 105 la 86 în cazul S. G. postoperator; în acest ultim caz temperatura cutanată pe pulpa indexului creşte de la 19° preoperator la 29° postoperator.

	E.T./sec.	U./sec.	T./sec.	∠	Tip piezograd.	U.F. a. (E.T.–U.)	a. m/sec.	E. dy/cm^{-5}/sec.	W. dy/cm^{-5}/sec.	E./W. 1–1,5	T. A. mmHg	P.M.	Pm×A.V. 60–80
	0,22–0,32	0,06–0,11	0,02–0,04	4,6°–10									
I	0,25	0,07	0,05	13	II	1 685	935	2 500	3 500	0,73	181/127	150	105
					După regitină								
II	0,22	0,07	0,02	8,5	I	1 125	750	2 360	1 675	1,41	135/80	103	91
					Op. 21.XI.								
III	0,15	0,05	0,02	3	I	535	535	2 080	1 730	1,2	117/79	93,4	100
IV	0,22	0,05	0,02	6,5	I	—	—	—	—	—	123/81	99,1	78,5
V	0,22	0,065	0,025	7,5	I	1 000	625	1 800	1 740	1,3	126/83	101	83
VI	0,24	0,085	0,03	7,5	I	850	565	1 565	1 220	1,28	106/69	849	77
VII	0,25	0,08	0,03	7,5	I	1 035	625	1 655	1 320	1,52	108/74	88,6	86

Scanned with OKEN Scanner

Se poate face o analogie între visceralizarea cardiovasculară din feocromocitom şi observaţiile lui F. Z. Meerson şi M. G. Pshennikova, care scot în evidenţă faptul că hiperfuncţia permanentă şi intensivă a miocardului în condiţii experimentale (iepuri la care s-a aplicat inel

Bolnava S. G. Feocromocitom

Data	Frecvenţa		P		P	*PQ* interval 0,12–0,20 sec.	*QT* (*R.T.* = 0,7 × *QT*)		
	A. A./ min.	A. V./ min.	Durata 0,08–0,12 sec.	Amplit. 0,02–2,2 mm	Seg. *PQ* (0,10) 1–1,6		*A*	*R*	*QT*/*RR*
I.28. X.	67	67	0,05	1	$\frac{0,05}{0,05}=1$	0,10	0,44	0,36	49 % N=40–43 %
Operată 22.XI. Perfuzii prelungite, noradrenalină + adrenalină pînă la 50 %									
III.24.XI	107	107	0,09	1,5	$\frac{0,09}{0,09}=1$	0,18	0,28	0,31	N=50–54 %
VII.11.XII	100	100	0,10	1,3	$\frac{0,10}{0,06}=1,67$	0,1	0,32	0,31	53,5 % N=50 %

metalic pe aortă) determină modificări similare celor menţionate în hiperfuncţia compensatoare a inimii stadiul al III-lea şi în cordul senil. Alterările senile se caracterizează prin inhibiţia procesului normal de reînnoire în structura proteinelor, reducerea concentraţiei DNA, creşterea raportului RNA/DNA, prevalarea stromei asupra elementelor funcţionale, creşterea masei de proteine metaplasmatice, în primul rînd a colagenului, aspecte sintetizate, de către autorii citaţi, în următoarele puncte: 1) fibrele miocardice hipertrofiate; 2) cardioscleroză cu creşterea brută a fibrilelor ţesutului conjunctiv; 3) reducerea ritmului de refacere a structurii proteice, pus în evidenţă de ritmul redus în includerea aminoacizilor marcaţi; 4) reducerea concentraţiei în DNA de 3 ori; RNA nu se reduce; 6) creşterea raportului RNA/DNA; 7) reducerea cu 10–20 % a conţinutului în ATP şi CP; 8) capacitatea adaptativă a inimii în limite restrînse. Dacă modificările induse în condiţiile menţionate experimentale — condiţii în parte valabile în feocromocitom — sînt reversibile într-o oarecare măsură în distrofia de gradul I — al II-lea (cazul F. F.), sînt ireversibile în distrofia de gradul al III-lea (cazul D. C. exitat) al cărui protocol anatomopatologic pune în evidenţă, în parte, modificările citate de autorii menţionaţi în suprasolicitarea experimentală şi cordul senil.

Bolnava S. G. Feocromocitom. Confruntînd traseele electrocardiografice preoperator I. — 28.X.1961 şi postoperator VII.—11.XII.1961, constatăm: o reducere a conductibilităţii atrioventriculare supraactivate de la 0,11 la 0,16 secunde, o reducere a decalajului între valoarea absolută

Scanned with OKEN Scanner

a QT (mult crescută) şi valoarea relativă; $AQRS$ rămîne în limite fiziologice, iar AT modificat primitiv de la +120° revine în limite fiziologice la +55°, disociaţia $AQRS/AT$ se reduce de la 65 la 7° (favorabil), se constată practic o revenire integrală a modificărilor bioelectrice. III.—

21 de ani, pre-, postoperator

QRS			Deflex. intrinsecă			T							
Durata 0,05–0,10 sec.	Amplit. 5–18 min.	morfologia	V_2 0,01–0,03 sec.	V_5 0,03–0,05 sec.	seg. ST	Ampl. 3–5 mm	T/QRS 15–30%	T durată $\frac{QT}{2}$ 0,01	U	$AQRS$	AT	$AQRS/AT$ > 100° pat. 45% > 120° pat. 100%
0,06	12	R_2	0,02	0,05	izo	+2,5	20,8%	0,16 N=0,17	+1	+55°	+120°	65°
0,08	13,5	R_3S_1	0,03	0,04	−2	−2,5	18,5%	0,14 N=0,145	−	+82°	−60°	142°
0,08	10	R_2	0,02	0,03	izo	+1,5	15%	0,14 N=0,145	−	+48°	+55°	7°

24.XI.1961, postoperator; după perfuzii prelungite cu noradrenalină şi adrenalină constatăm: ritm sinuzal 107/min., o reducere a valorii absolute a QT-ului, în raport cu valoarea relativă, o deviere de ax trecătoare a $AQRS$ spre dreapta (+82°) şi a AT în sens invers (−60°), disociaţia $AQRS/AT$ net patologică, 142°, modificare nefavorabilă. Interpretăm aceste abateri ca o consecinţă a efectelor hemodinamice şi a efectelor cardiometabolice negative induse prin exces de catecoli exogeni.

Bolnava F. F., feocromocitom. Confruntînd traseele electrocardiografice preoperator (29.III.1961), şi postoperator (5.III.1962) constatăm: reducerea conductibilităţii atrioventriculare de la 0,16 la 0,22 secunde; reducerea amplitudinii complexului QRS; o mărire relativă a amplitudinii deflexiunii T; reducerea devierii axului electric $AQRS$ de la +2 la +20°, iar AT de la +160° la +67°, iar disociaţia net patologică $AQRS/AT$ iniţială de la 158° se reduce la 47°. Deci se constată o revenire aproape integrală a modificărilor bioelectrice.

Prevenirea şocului. După excizia unui feocromocitom funcţional, majoritatea bolnavilor prezintă o semnificativă hipotensiune. Şocul, după excizia feocromocitomului, este datorit, în primul rînd, unei stări plegice relative a patului vascular periferic, ceea ce implică administrarea de noradrenalină. Nevoia de noradrenalină reflectă capacitatea redusă a vaselor periferice de a răspunde la stimulul chimic de noradrenalină, mai curînd decît o progresivă deteriorare supraadăugată în starea bolnavului. Administrarea de noradrenalină trebuie făcută numai sub controlul tensiunii arteriale, depăşirea unei doze limită pe kg şi pe minut în administrarea prelungită fiind nocivă pentru miocard; subliniem, cu

Scanned with OKEN Scanner

același prilej, ineficacitatea perfuziei cu noradrenalină în pH-uri acide și efectul bun al corticoizilor și al perfuziei cu sînge intraoperator care reduc semnificativ nevoia de noradrenalină.

Bolnava F. F., 45 de ani. Feocromocitom

Data	Frecvența		P		P	PQ interval 0,12–0,20 sec.	QT (R.T. = 0,7 × QT)		
	A.A./min.	A.V./min.	Durata 0,08–0,12 sec.	Amplit. 0,02–2,2 mm	Seg. PQ (0,10) 1–1,6		A	R	QT/RR
I 29. III	75	75	0,10	2	$\frac{0,10}{0,08}=1,25$	0,18	0,40	0,35	50% N=43–47%
Operată 20. IV. 1961									
II 30. IV.	91	91	0,12	1,5	$\frac{0,12}{0,08}=1,5$	0,20	0,36	0,32	55% N=48%
III 6. V.	86	86	0,12	1,5	$\frac{0,12}{0,10}=1,2$	0,22	0,36	0,34	52% N=47–48%

După perfuzii repetate cu adrenalină + noradrenalină se constată o serie de abateri care, în parte, se suprapun celor observate preoperator, cu toate că hipertonia arterială și arteriolară s-a redus (cazul S. G., 24.XI.), tensiunea arterială 117/79 mmHg și presiunea medie 95,4 mm Hg au revenit în limitele fiziologice ; constatăm devieri importante ale indicilor cardiodinamici, în mare măsură expresie a leziunilor induse prin excesul de catecoli pe structurile metabolice ale inimii. În același sens interpretăm modificările primare ale fazei terminale pe traseul electrocardiografic (S. G., 24.XI), $AQRS/AT = 142°$.

Sistola izotonică, mult scurtată (0,15 secunde) în loc de 0,215 secunde reprezintă numai 69,5% din valoarea corespunzătoare debitului-bătaie și alurei ventriculare. Caracteristic pentru hipotonia miocardică indusă în condițiile amintite este și aspectul piezogramei arterei carotide pe care o subliniem : platoul sistolic foarte descendent dispare, unda primară îmbracă un aspect triunghiular, durata fazei sistolice se reduce mult (0,15 secunde) ; datorită scurtării undei primare, unda dicrotă apare tardiv, se detașează, rămîne mare, ascuțită și degajată. Sistola mecanică în raport cu cea electrică reprezintă numai 71%, se situează sub limita inferioară fiziologică de 80%. Valoarea absolută a sistolei electrice QT — la rîndul ei — este mai scurtă decît valoarea relativă cu 7%. Considerăm aceste raporturi semnificative pentru o etapă avansată de suferință a mușchiului cardiac. Sistola izometrică alungită — în raport cu cea mecanică — reprezintă 55%, depășind cu mult limita superioară fiziologică de 30%. Aceste abateri le constatăm concomitent cu reducerea capacității funcționale a inimii : debitul-bătaie = 34,5 ml, debitul-minut = 3,6 l/min., alura ventriculară = 105/min., travaliul ventriculului stîng = 4,6 kg/m/min., parametrii teritoriului vascular nu sînt modificați semnifica-

Scanned with OKEN Scanner

tiv față de valorile precedente. Echivalentul (coeficientul) circulației coronariene 100 se menține la valori apropiate de cele observate preoperator. Considerăm acest moment expresia leziunilor induse prin excesul de catecoli.

pre- și postoperator

QRS			Deflex. intrinsecă			*T*							
Durata 0,05–0,10 sec.	Amplit. 5–18 mm.	Morfologie	V_2 0,01–0,03 sec.	V_5 0,03–0,05 sec.	seg. *ST*	Ampl. 3–5 mm	*T*/*QRS* 15–30%	*T* durată $\frac{QT}{2} - 0{,}01$	U	*AQRS*	*AT*	*AQRS*/*AT* > 100 pat. 45% > 120 pat. 100%
0,09	21,5	R_1S_3	0,03	0,06	–1,5	–1,5	7%	0,18 N=0,16	–	+2⁰	+160⁰	158⁰
0,09	20	R_1S_3	0,02	0,05	–1,5	–1,5	7,5%	0,18 N=0,15	–	+15⁰	+150⁰	135⁰
0,08	11	R_1s_3	0,02	0,04	izo	+1,5	13,6%	0,16 N=0,16	–	+20⁰	+ 67⁰	47⁰

Efecte cardiometabolice negative

Efectele nocive ale catecolilor. Adrenalina în exces, activînd fosforilaza, riscă — pe de o parte — să epuizeze brutal ATP și fosfagenul iar pe de altă parte, într-o sinteză rapidă și abundentă de glucozo-6-fosfat, va supraîncărca Emden-Mayerhoff-Krebs (E.M.K.), reducînd DPN în DPNH, inhibitor „en retour" al activității acestui ciclu [1]. Glucozo-6-fosfatului nu-i rămîne decît să se orienteze către calea pentozelor, care — în structurile unde este prezentă — constituie factorul esențial al încărcării celulare cu potasiu și al repolarizării membranei. Fibrele miocardice au un metabolism apropiat de fibra striată, în care calea pentozică este aproape absentă, de aci semnele de suferință miocardică evidențiate în aceste condiții pe electrocardiograma și indicii cardiodinamici.

Țesutul excitoconductor este structurat metabolic, ca și fibra musculară netedă [2]; ciclul E.M.K., puțin activ; calea pentozelor, largă și eficace, contrar fibrei cardiace și fibrei striate; această structură este susținută de consumul de oxigen în repaus egal — dacă nu mai mare decît în stare de contracție — explicabil pe seama căii pentozice, cale oxidativă dar nefosforilantă. De aceea țesutul excitoconductor este de 10 ori mai sărac în ATP și fosfagen decît fibra cardiacă striată, ea consumă mult mai puțin oxigen; de aceea este mult mai puțin sensibilă la anoxie decît fibra cardiacă striată. Adrenalina pe țesutul excitoconductor, favorizează alimentarea căii pentozice, deci repolarizarea — implicit automatismul și conductibilitatea. De aci și indicațiile terapeutice cu catecoli în blocul sinoatrial și atrioventricular.

Deși adrenalina diminuează permeabilitatea membranei la potasiu, mărind — se pare — permeabilitatea pentru sodiu, adrenalina modifică

[1] H. Laborit, A Larcan.
[2] Idem.

conținutul celular în apă și electroliți prin acțiunea depolarizantă intensă, ceea ce antrenează o pierdere de potasiu. Reintegrarea celulară este deficitară; decuplarea oxidării fosforilante compromite integritatea funcțională, modifică nemijlocit metabolismul contracției și de la leziuni celulare reversibile se ajunge la modificări organice : degenerescență hialină, necroză. Eficacitatea mecanică, procentul de conversiune a energiei oxidative în travaliul mecanic nu crește, ci din contra se poate vorbi de o alterare a eficacității metabolice a miocardului. Catecolii necesari în faza de relaxare favorizează disocierea actinei de miozină, în exces putînd face această disociație ireversibilă — ceea ce ar putea explica, în particular, scurtarea fazei de ejecție în excesele de catecoli endogene sau exogene; ceea ce ar putea explica, de asemenea, și oprirea inimii (cazul D. G., exitat). De asemenea, excesul de catecoli distruge elementele contractile; scurtarea sistolei izotonice, în raport cu valoarea pe care ar fi trebuit să o aibă față de debitul-bătaie, și frecvența ventriculară pe minut le considerăm factori de uzură a elementelor contractile; cu atît mai mult cu cît L-noradrenalina exercită o acțiune toxică directă pe miofibrile (G. G. Nahas). Raportînd travaliul efectuat în aceste condiții la coeficientul circulației coronariene, constatăm o reducere semnificativă a randamentului cardiac în raport cu irigația coronariană. Adrenalina crește consumul de oxigen; Raab consideră influența adrenalinei asupra consumului de oxigen ca cea mai importantă și mai serioasă amenințare biochimică a integrității structurale a miocardului. Dilatația coronară și mărirea fluxului sanguin coronar nu sînt suficiente să satisfacă nevoile crescute în oxigen (Eckstein, Gollwitzer, Meier). O explicație fiziopatologică a faptelor menționate a fost adusă, în condiții experimentale, prin perfuzii intravenoase cu catecolamine. S-a pus în evidență (Gerola, Feimberg și Katz) reducerea diferenței arteriovenoase de oxigen în coronare, reducerea procentului de oxigen reținut de miocard, creșterea concentrației de oxigen în venele coronare, prin acțiunea directă a catecolaminelor perfuzate intravenos (6 γ/kg/min.). Temperatura intracardiacă se ridică (Lepeschkin); de asemenea și temperatura sîngelui din sinusul coronar, în care se constată o creștere a acidului lactic, coborîrea pH (A. Larcan).

Leziunile induse prin excesul de catecoli în structura miocardului ar fi determinate de hipoxie, de reducerea rezervelor energetice ale mușchiului cardiac (scade glicogenul, creatinina, acidul adenozintrifosforic, crește acidul lactic), care este alterat de bilanțul electrolitic, scade potasiul, crește sodiul în celulele mușchiului cardiac (R. G. Mejebovski). Se reduce coeficientul activității utile a inimii, se dezvoltă o insuficiență dinamică și energetică în condițiile unei suprasolicitări a mușchiului cardiac, determinată de asigurarea echilibrului circulator la nivelul funcțional indus de catecoli, pe de o parte, și condițiile hemodinamice speciale pe care le determină în teritoriul vascular excesul de catecoli (creșterea rezistenței periferice, rezistenței elastice, presiunii venoase etc.), pe de altă parte, condiții care favorizează dezvoltarea insuficienței cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA

Au fost folosite următoarele prescurtări:
sist. izm. (sistola izometrică);
sist. mec. (sistola mecanică);
Vs (debitul-bătaie);
A.V. (alura ventriculară/min.);
D.M. (debitul cardiac/min.);
trav. ventr. stg. (travaliul ventriculului sting);
E.T. (timpul total de ejecție);
U. (timpul de la începutul ejecției la vîrful undei pulsului);
T. (timpul necesar ejecției în prima jumătate a ascensiunii sistolice);
α (unghiul pe care îl face unda ascendentă sistolică cu verticala);
U.F. (durata undei fundamentale);
a. (viteza de propagare a undei pulsatile);
E. (rezistența elastică);
W. (rezistența periferică);
T.A. (tensiunea arterială);
P.M. (presiunea arterială medie);
P.M. × A.V. (coeficientul irigației coronariene);
T. C. (temperatura cutanată, luată cu termometrul cutanat, tip Heidenwolf)

BIBLIOGRAFIE

1. REISKINA M. E. — *Vopr. Med. Him.*, 1959, vol. 5 nr. 2, p. 83—97.
2. EARL SUTHERLAND W., RALL T. W. — First International Congress of Endocrinology, Copenhaga, iulie, 1960, p. 171.
3. ECKSTEIN W. JOHN — *Amer. Heart J.*, 1962, p. 119.
4. MEJEBOVSKI R. G. — *Ter. Arh.*, 1961, nr. 9, p. 711.
5. JASPER L., Mc. PHAIL și colab. — Shok after excision of pheochromocitoma mechanism and clinical and laboratory data, *Circulation*, 1961, vol. X, p. 995.
6. SZAKACS J. E., — Pathologic Changes Induced by 1-Norepinephrine. Quantitative Aspects, *Amer. J. Cardiol.*, 1960, nr. 5, p. 619.
7. GOLLWITZER-MEIER — *Arch. ges. Physiol.*, 1938, p. 241—263.
8. RAAB W. — *Amer. J. Cardiol.*, 1962, martie, p. 455.
9. RAAB W. și colab. — *Amer. J. Cardiol*, 1962, aprilie, p. 576.
10. RAAB W. și colab. — *Cardiologia* (*Basel*), 1958, vol. 33, p. 350.
11. MYASNIKOV — *Circulation*, 1958, nr. 17, p. 99.
12. GEROLA, FEIMBERG A., KATZ H. — *Amer. J. Physiol.*, 1959, vol. 196, p. 394.
13. PERRIN A., NORMAND J. — Phéochromocytome et athérosclérose coronarienne précoce, *Arch. Mal. Coeur*, Suppl. de l'athérosclérose, 1960, nr. 3, p. 211.
14. ENESCU VIORICA — *Med. interna* (*București*), 1957, nr. 9, p. 1 302.
15. GOMBOS A. ERVIN și colab. — *J. Clin. Invest.*, 1961, vol. 40, nr. 6, p. 1 044.
16. KLINE I. K. — *Amer. J. Path.*, 1961, vol. 38, nr. 5, p. 539—551.
17. LABORIT H., BRUE F. — Structure métabolique et fonction contractible, *Presse méd.*, 1962, nr. 19, p. 917.
18. LARCAN A., HURIET C. — Hormones et Myocarde, *Presse méd.*, 1961, nr. 44, p.1 909.
19. LÖBEL I. — Electrocardiografia, Ed. medicală, București, 1956, p. 341.
20. MEERSON F. Z., PSHENNIKOVA M. G. — *Acta Cardiologica*, 1962, vol. 17, nr. 3, p. 261.
21. NAHAS G. și colab. — *Presse méd.*, 1959, nr. 26, p. 1 079.
22. EULER VON — *Circulat. Res.*, 1956, vol. 647, nr. 4, p. 52.

REZUMAT

S-au individualizat efectele hemo- și cardiodinamice ale administrării de noradrenalină la normali (crește debitul-bătaie, se reduce alura ventriculară = reacția vagală; scade debitul-minut, crește rezistența periferică, rezistența elastică, durata undei fundamentale, viteza de propagare a undei pulsatile, se reduce temperatura cutană pe pulpa degetelor etc.). Paralel crește travaliul ventriculului sting, fără să crească coeficientul irigației coronariene și fără să se modifice traseul electrocardiografic (disociația *AQRS/AT*), ceea ce atestă efecte cardiometabolice pozitive și creșterea eficienței contracției mușchiului cardiac. Modificările menționate sînt valabile în anumite limite și în feocromocitom, în raport cu gradul de visceralizare cardiovasculară.

Scanned with OKEN Scanner

În ciuda unui echilibru circulator realizat la bolnavi cu diagnosticul funcţional clinic aparent de „cord compensat", se pune în evidenţă stadiul preclinic al insuficienţei cardiace, care uneori se instalează brutal şi ireversibil în feocromocitom. În aceste circumstanţe se constată o reducere a raportului dintre travaliul ventriculului stîng şi coeficientul irigaţiei coronariene, concomitent cu modificări electrocardiografice nefavorabile (disociaţia *AQRS/AT* > 100°) şi o serie de abateri importante ale indicilor cardiodinamici: un decalaj în minus al sistolei mecanice, în raport cu sistola electrică, care — în general — este alungită (scurtată în fazele acute ale intoxicaţiei cu catecoli); un decalaj în plus al sistolei izometrice în raport cu sistola mecanică ş.a.m.d. Mai caracteristică pare a fi reducerea fazei kinetice (scurtarea perioadei de ejecţie în raport cu valoarea corespunzătoare fiziologică), paralel cu reducerea debitului-bătaie (reţinem aspectul piezogramei arterei carotide în aceste circumstanţe: o undă primară triunghiulară, de durată redusă, şi o undă dicrotă, amplă, detaşată). Modificările menţionate pot fi interpretate ca indici ai efectelor cardiometabolice negative şi ai reducerii eficienţei metabolismului contracţiei muşchiului cardiac, cînd este un exces de catecoli (endo- sau exogeni); reversibilitatea parţială sau integrală a abaterilor menţionate după înlăturarea sursei de catecoli confirmă acest punct de vedere.

În general, problemele pe care visceralizarea cardiovasculară le ridică în feocromocitom găsesc într-o măsură oarecare răspuns, în cercetarea cantitativă folosită care ne-a permis unele concluzii calitative.

РЕЗЮМЕ

Индивидуализированные гемо- и кардиодинамические эффекты назначения норадреналина нормальным субъектам (увеличивается число ударов, снижается вентрикулярный цикл = вагальная реакция; снижается минутный дебит, увеличиваются: периферическое сопротивление, эластическое сопрстивление, продолжительность основной волны, скорость распространения пульсирующей волны, сокращается температура кожи на мякоти пальца и др). Параллельно увеличивается работа левого желудочка без повышения коэффициента коронарного орошения и без изменения электрокардиографической кривой (диссоциация *AQRS/AT*), что подтверждает положительные кардиометаболические эффекты и рост эффективности сокращения сердечной мышцы. Отмеченные изменения являются действительными в известных пределах и при феохромоцитоме, в зависимости от степени сердечно-сосудистой висцерализации.

Вопреки равновесию кровообращения, достигутому у больных с функциональным диагнозом клинически видного „компенсированного сердца," обнаружена предклиническая стадия сердечной недостаточности иной раз возникающая внезапно и необратимо при феохромоцитоме. В подобных обстоятельствах констатируется сужение соотношения между работой левого желудочка и коэффициентом коронарного орошения, одновременно с неблагопритными электрокардиографическими изменениями (диссоциация *AQRS/AT* 100°), а также ряд существенных отклонений кардиодинамических показателей: разрыв в сторону минуса механической систолы по отношению к электрической систоле, которая в основном является удлиненной (сокращенной в острых фазах интоксикации катехолами); разрыв в сторону плюса изометрической систолы по отношению и механической систоле и т.д. Более характерным является, по-видимому, снижение кинетической фазы (сокращение эжекционного периода по отношению к соответствующему физиологическому значению) параллельно снижению числа ударов (следует отметить аспект пиезограммы каротидной артерии в этих обстоятельствах: первичная треугольная волна небольшой продолжительности и широкая отдельная волна двухударного пульса). Отмеченые изменения могут быть интерпретированы как показатели отрицательных кардиометаболических эффектов и снижения эффективности метаболизма сокращения сердечной мышцы в случае наличия катехолов в избытке (эндо- или экзогенных); частичная или всецелая обратимость упомянутых отклонений после устранения источника катехолов подтверждает эту точку зрения.

В основном, вопросы, выдвигаемые сердечно-сосудистой висцерализацией при феохромоцитоме находят в известной мере ответ в проведенном количественном исследований, на основании которого нам удалось прийти к ряду качественных выводов.

ABSTRACT

The hemo- and cardiodynamic effects of noradrenalin in normal subjects were individualized, showing increase in the heartbeat output, reduced ventricular rate (vagal reaction-decrease of the cardiac output, increase of the peripheral resistance, elastic resistance, dura-

Scanned with OKEN Scanner

tion of the basic wave and propagation velocity of the pulsatile wave, reduced cutaneous temperature on the pulp of the fingers etc. There was a parellel increase in the work of the left ventricle, without any increase in the coronary irrigation coefficient and without alteration of the electrocardiographic tracing (A QRS/AT-dissociation), which points to positive cardiometabolic effects and increase in the efficiency of the heart muscle contractions. These alterations are valid within certain limits also in pheochromocytoma in terms of the degree of cardiovascular visceralization.

Notwithstanding the circulatory balance obtained in patients with a clinically apparent functional diagnosis of „compensated heart", evidence can exist of the preclinical stage of cardiac insufficiency, whose onset is often sudden and irreversible in pheochromocytoma. In these circumstances, the ratio between the work of the left ventricle and the coefficient of coronary irrigation decreases concomitant to unfavourable electrocardiographic alterations (AQRS/AT dissociation $> 100°$) and a series of marked deviations of the cardiodynamic indices : diminution of the mechanical systole with respect to the electrical systole, which is as a rule protracted (shorter in the acute phases of catechole intoxication) ; increase in the isometric systole with respect to the mechanical systole etc. Diminution of the kinetic phase (shortening of the ejection period as compared to the corresponding physiologic value) parallel to reduction of the heartbeat output appears to be still more characteristic (noteworthy is the aspect of the carotid artery piezogram : a primary triangular wave of short duration and an ample detached dicrotic wave). These alterations may be interpreted as indices of negative cardiometabolic effects and reduced metabolic efficiency of the heart muscle contraction when an excess of catecholes (endo- or exogenous) exists ; partial or integral reversibility of the alterations mentioned after removal of the source of catecholes confirms this point of view.

The questions raised generally by cardiovascular visceralization in pheochromocytoma may find an answer — to a certain extent — in the quantitative investigations carried out, which permitted certain qualitative conclusions.

RÉSUMÉ

On a individualisé les effets hémo- et cardiodynamiques de l'administration de noradrénaline chez des sujets normaux (augmentation du débit systolique, réduction de l'allure ventriculaire = réaction vagale ; diminution du débit-minute, accroissement de la résistance périphérique, de la résistance élastique, de la durée de l'onde fondamentale, de la vitesse de propagation de l'onde pulsatile, réduction de la température cutanée au niveau de la pulpe des doits, etc.). On constaté parallèlement l'augmentation du travail ventriculaire gauche sans accroissement du coefficient de l'irrigation coronarienne et sans modification du tracé électrocardiografique (dissociation AQRS/AT), ce qui démontre des effets cardio-métaboliques positifs et l'augmentation de l'efficience de la contraction du muscle cardiaque. Les modifications mentionnées sont valables dans certaines limites aussi dans le phéochromocytome par rapport au degré de viscéralisation cardio-vasculaire.

En dépit d'un équilibre circulatoire réalisé chez les malades avec le diagnostic fonctionnel clinique apparent de „cœur compensé", on met en evidence le stade préclinique de l'insuffisance cardiaque, qui s'installe quelquefois brutalement et irréversiblement dans le phéochromocytome. On constate dans ces circonstances une réduction du rapport entre le travail du ventricule gauche et le coefficient de l'irrigation coronarienne, conjointement avec des modifications électrocardiographiques défavorables (dissociation A QRS/AT $> 100°$) et une série de déviations importantes des indices cardiodynamiques : un décalage en moins de la systole mécanique par rapport à la systole électrique, qui est en général allongée (abrégée dans les phases aiguës de l'intoxication par des catéchols ; un décalage en plus de la systole isométrique par rapport à la systole mécanique etc. Plus caractéristique paraît être la réduction de la phase cinétique (réduction de la période d'éjection par rapport à la valeur physiologique correspondante) parallèlement a la diminution du débit systolique (nous retenons l'aspect du piézogramme de l'artère carotide dans ces conditions : une onde primaire triangulaire de durée réduite et une onde dicrote ample détachée). Les modifications mentionnées peuvent être interprétées comme des indices des effets cardio-metaboliques négatifs et de la réduction de l'efficience du métabolisme de la contraction du muscle cardiaque en cas d'excès de catéchols (endo- ou exogènes) ; la réversibilité partielle ou intégrale des déviations mentionnées après la suppression de la source de catéchols, confirme ce point de vue.

En général, les problèmes que la viscéralisation cardiovasculaire pose dans le phéochromocytome trouvent, dans une mesure quelconque, une réponse dans la recherche quantitative utilisée, qui nous a permis de tirer certaines conclusions qualitatives.

Scanned with OKEN Scanner

THE AXONOCARDIOGRAM IN OLD SUBJECTS

By *ANTON MITOV* and *JONKO PANTEV* *

Vectorcardiography is a new cardiographic method of examination, which is still in process of clinical investigation and is searching place in the cardiological practice. Its application is also not uniform. There are different reference systems of derivations and the outlining of the loop of the vectorcardiogram may be done either indirectly with the aid of an axonocardiograph, which mechanically integrates the scalar electrocardiograms in loops, or directly, by means of a cathode-ray tube, which automatically confronts the resultants of two electrocardiographic leads.

Vectorcardiographic, ballistocardiographic and electrocardiographic studies have been carried out on 40 subjects (26 males and 14 females) aged 60—92 years, in order to estimate the diagnostic value of the vectorcardiographic method. Part of the patients were treated in the Propedeutic Clinic of Internal Diseases — Plovdiv, while the majority came from an asylum for old subjects without special selection, by the single criterion — old age. Resting 12 lead electrocardiograms, synchroneous record of ballistocardiogram, phonocardiogram and electrocardiogram and synchroneous record of three scalar leads representing the threedimensional reference system of Duchosal and Sulzer were taken using electrocardiograph „Carirex-6, Siemens" with normal ECG sensitivity of 10 mm/mv. The ballistocardiograms were received by a mixed type ballistocardiograph-swing, elaborated by us, and the vectorcardiographic loops by the axonocardiograph of H. and. Z. Kowarzykowie — Poland. With the aid of the latter, from the three synchroneous scalar electrocardiograms (Ox, Oy, Oz) the four loops of the axonocardiogram were delineated — the perspective picture of the spatial QRS vectorcardiogram P and its three plane projections F, H and S. Therefore, lopp F

* From the Propedeutic Clinic for Internal Diseases of the Superior Institute of Medicine in Plovdiv — Bulgaria.

Scanned with OKEN Scanner

was an orthogonal projection of the spatial vectorcardiogram P (the axes Ox and Oy were interperpendicular) and the loops H and S were axonometrically distorted (the axes Oy and Oz, respectively the axes Ox and Oz were inclined at an angle of 135°).

The electrocardiograms, according to the criteria for abnormality proposed by G. Burch and T. Winsor may be distributed as follows a) normal electrocardiograms — 15; b) electrocardiograms slightly suggestive of myocardial disease — 13; c) electrocardiograms strongly suggestive of myocardial disease — 9; d) electrocardiograms with definite evidence of myocardial disease — 3.

Table 1

Incidence of electrocardiographic changes

ECG DIAGNOSIS	Number of cases
Normal	15
Slightly suggestive of myocardial disease	13
Strongly suggestive of myocardial disease	9
Definitive evidence of myocardial disease	3

The ballistocardiograms taken at rest in conformity to the shape of their complex and the amplitude of their waves may be arranged in five groups: a) normal ballistic complex — 1; b) hypokinetic late M pattern — 1; c) early M pattern — 2 (normokinetic — 1 and hypokinetic — 1); d) late downstroke pattern — 13 (normokinetic — 9 and hypokinetic — 4); e) disorganized pattern — 23 (normokinetic — 4 and hypokinetic — 19).

Table 2

Incidence of ballistocardiographic patterns

RCG patterns	Number of cases
Normal	1
Early M	
normokinetic	1
hipokinetic	1
Late M	
hipokinetic	1
Late downstroke	
normokinetic	9
hipokinetic	4
Desorganized	
normokinetic	4
hypokinetic	19

Interpreting the axonocardiograms little attention is payed to the shift and more — to the sense of rotation and the shape of the loops. The terminology proposed by H. and Z. Kowarzykowie is used for graphical representation and marking*). According to the sense of rotation of the perspective loop P, 16 patterns of the axonocardiograms are levodromic, 8 — dextrodromic and 16 — with considerable twist. In 21 axonocardiograms the sense of rotation of the plane projections F, H, S is normal, where as in 3 of the remaining 19 axonocardiograms it corresponds to left ventricular strain and in 7 — to right ventricular strain. Twisting is present in 11 F loops, 4 H loops and 5 S loops. If twisting for the F loops may be a normal phenomenon in H and S loops it is usually a pathological mark.

* If the sense of rotation of the perspective loop P is counter — clockwise, the surface of the vectorcardiogram is conventionally taken for a light one and the vectorcardiogram is named levodromic (L). In clockwise rotation the surface of the loop is dark and the vectorcardiogram is dextrodromic (D). As to the plane projections F, H, S the loops are shadowed if their sense of rotation is counter-clockwise (1) and light if rotating clockwise (0).

Scanned with OKEN Scanner

The examination of the shape of each loop reveals chiefly three types of deformities : asynchronism, opening of the loop and allodromy. Asynchronism, manifestated by distension of the loop and expressing myocardial hypoxia, is recorded in 6 cases. Opening of the loop, a sign of focal myocardial injury, is observed in 27 subjects. In 10 of them this is slightly manifestated (5 in several loops, 5 in all loops), in 17 — strongly (5 in several loops, 12 in all loops). The term allodromy denotes the sudden changes of the direction of the instantaneous vectors causing a notching or folding of the vectorcardiogram. The latter is seen in 28 cases (slightly projected in 7, moderatly — in 10 and strongly — in 11). Data for acute infections disease are absent in all the patients with allodromy. For this reason the frequent finding of allodromy must be associated with atherosclerotic myocardial changes.

Table 3

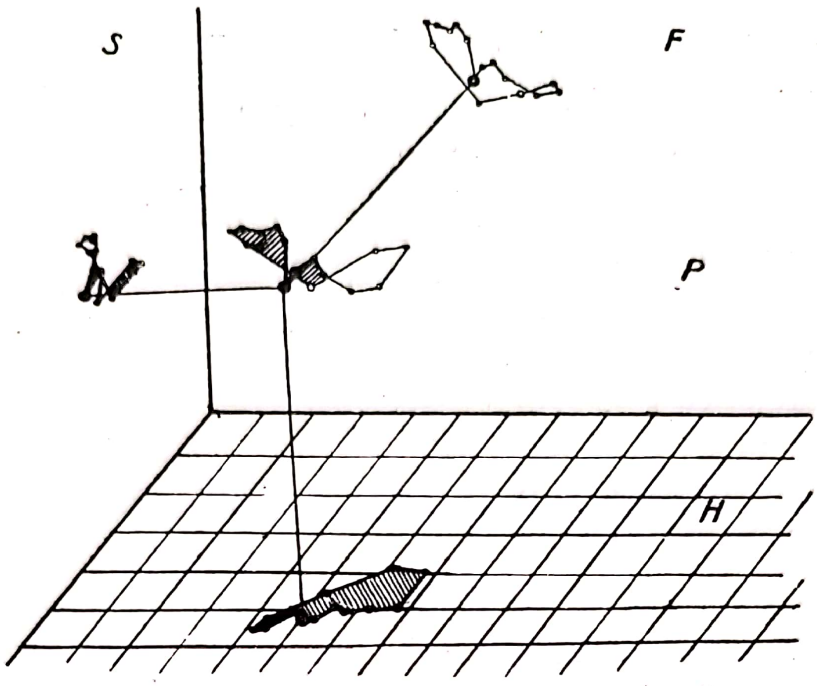
Incidence of axonocardiographic abnormalities

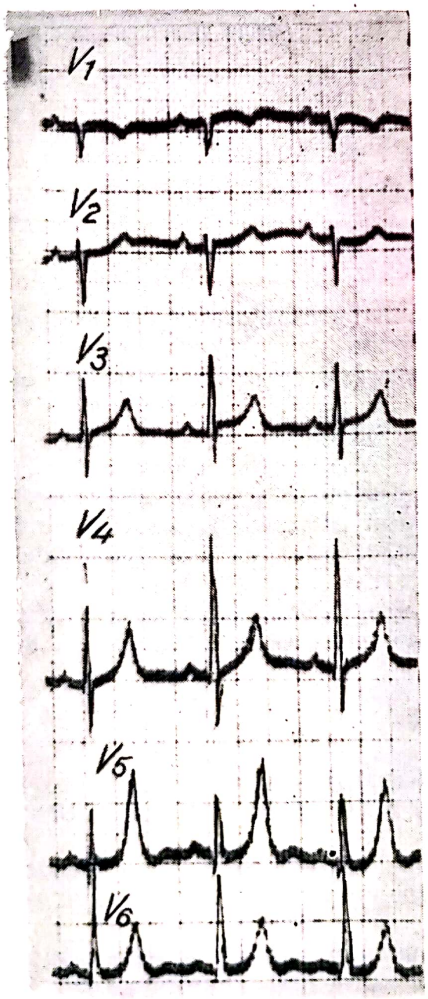
ACG abnormalities	Number of cases
Sense of rotation	
Ploop	
levodromic (4)	16
dextrodromic (D)	8
L/D or D/L	16
F,H,S. loops	
normal	21
left	3
right	7
others	10
Asynchronism	6
Shape	
Opening of the loops	
slight	10
strong	17
Allodromy	
slight	7
moderate	10
strong	11

If we compare the electrocardiograms, the ballistocardiograms and the axonocardiograms we are impressed by the great number (28) of normal electrocardiograms or electrocardiograms slightly suggestive of myocardial disease and by the single normal ballistocardiogram, to which also a normal electrocardiogram and axonocardiogram corresponds. The old age of the subjects, the nonspecificity of the ballistocardiographic changes and the marked sensitivity of this method to different extracardial, secondary influences do not permit to interprete the 39 abnormal patterns as an expression only of disturbed cardiac function.

The alterations of the axonocardiograms are more interesting. The nominal comparison of the data of the electrocardiograms with those of the axonocardiograms shows that to 28 normal or slightly suggestive of myocardial disease electrocardiograms correspond 21 axonocardiograms with normal sense of rotation in F, H, S loops and 7 axonocardiograms with abnormal sense of rotation. The three patients having axonocardiograms with sense of rotation characteristic of left ventricular strain exhibit pathological left axis deviation on the electrocardiograms, but not all 7 cases with sense of rotation for right ventricular strain have right axis deviation on the electrocardiograms. Varying degree of opening of the loops of the axonocardiograms, to which changes in the S-T segment of the electrocardiograms correspond, is present more frequently (27) than the abnormalities of S-T segment. This fact outlines the axonocardiography as a valuable method for detecting focal myocardial damage. The

Scanned with OKEN Scanner





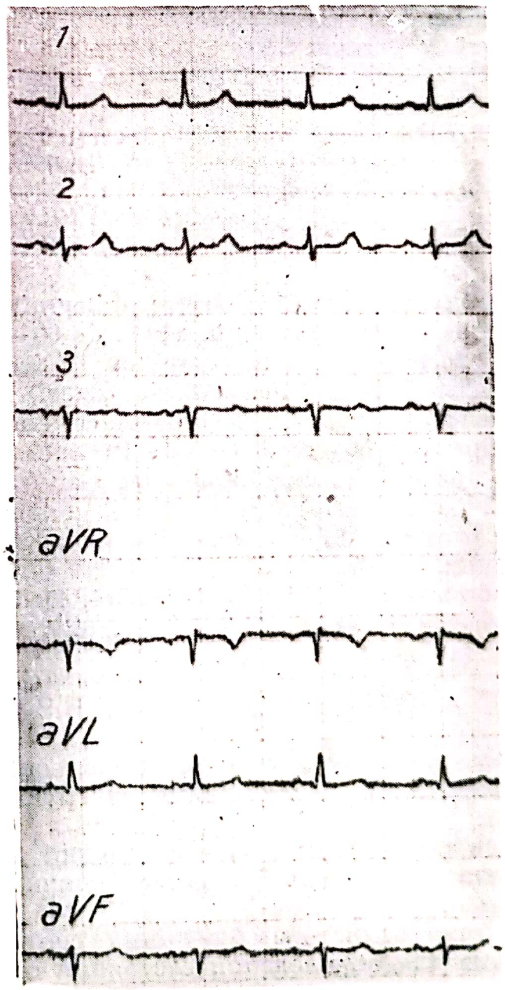


Fig. 1 A_1 and *1 B.* Axonocardiogram with allodromy and resting 12 lead electrocardiogram suggestive of myocardial disease of a man aged 68 years.

Scanned with OKEN Scanner

phenomenon of allodromy, in several or all loops, is observed in 28 subjects. The 11 cases with strongly projected allodromy have electrocardiograms normal or slightly suggestive of myocardial disease. It is obvious that the electrocardiogram is not so sensitive to the sudden changes of the direction of the instantaneous vectors as the axonocardiogram. An idea may be obtained for the clinical significance of this phenomenon by comparing it with the objective signs of the patients and by following them up in the course of several months. In the 11 cases with strongly projected allodromy the complaints and the objective pathological signs do not conform to the small electrocardiographic changes. One patient, with moderate allodromy and a suggestive electrocardiogram of myocardial disease, died 45 days after the examination, exhibiting the clinical picture of acute cardiac failure. These observations enable us to consider allodromy as a promising diagnostic and prognostic feature.

REFERENCES

BRAUNSTEIN J. R. — The ballistocardiogram, Illinois, 1953.

BURH G. E. and WINSER T. — A primer of Electrocardiography. Philadelphia, 1955.

KOWARZYKOWIE H. and Z., RORWADOWSKA-DOWZENKO M., KUBISZ T., SUWALSKI W., STASINSKI T., BUKOWSKI J., MOCZULSKA B. — On the Spatial Vectorcardiogram in the perspective picture, *Bulletin de la Société des amis des sciences et des lettres de Poznan*, Série C — Livraison VIII, 1958.

KOWARZYKOWIE H. snd Z. — The Perspective Vectorcadiography *Cor et Vasa*, 1 (1): 12—21, 1959.

KOWARZYKOWIE H. and Z. — Spatial Vectorcardiography, Wroclaw, 1960.

PANTEV J. — On the technics of the Ballistocardiography. In press.

REZUMAT

S-au făcut cercetări electrocardiografice, balistocardiografice şi axonocardiografice la un grup de 40 de persoane în vîrstă de 60—92 de ani.

Electrocardiograma la repaus cu 12 derivaţii a fost în general normală sau sugera o uşoară afecţiune miocardică (28 de cazuri).

Balistocardiograma a fost de obicei anormală (la 39 din 40 de bolnavi); valoarea ei în determinarea stării cardiace este limitată.

Cu ajutorul axonocardiogramei s-au putut descoperi aspecte anormale, ca hipoxia miocardică (asincronism), lezarea focală a miocardului (deschiderea traseului inflecţiunilor), modificări bruşte în direcţia vectorilor instantanei (alodromie), care nu sînt evidente pe electrocardiogramă.

Alodromia la persoanele în vîrstă, fără indicaţii de boală infecţioasă acută, pare să exprime modificări miocardice aterosclerotice şi este considerată ca un semn diagnostic şi prognostic favorabil.

РЕЗЮМЕ

Проведены электрокардиографические, балистокардиографические и аксонокардиографические исследования на группе состоявшей из 40 лиц в возрасте 60—92 года.

Электрокардиограмма в состоянии покоя с 12 отведениями в основном соответствовала норме или указывала лишь на незначительное поражение миокарда (28 случаев).

Обычно балистокардиограмма соответствовала норме (у 39 из 40 больных); ее значение для определения состояния сердца является ограниченным.

С помощью аксонокардиограммы удалось обнаружить анормальные аспекты, как, напр., гипоксия миокарда, (асинхронизм), очаговое поражение миокарда (раскрытие изгибов кривой), резкие изменения направления моментальных векторов (алодромия), не выявляемых на электрокардиограмме.

Scanned with OKEN Scanner

По-видимому алодромия у лиц пожилого возраста, без показаний наличия острой инфекционной болезни выражает атеросклеротические изменения миокарда и считается благоприятным диагностическим и прогностическим признаком.

SUMMARY

In 40 subjects aged 60—92 years electrocardiographic, balistocardiographic and axonocardiographic examinations, are carried out.

The resting 12 lead electrocardiogram is frequently normal or slightly suggestive of myocardial disease (28 cases).

The ballistocardiogram is usually abnormal (39 patients out of 40) and has a limited value in determining the cardiac state.

With the aid of the axonocardiogram abnormalities such as myocardial hypoxia (asynchronism) focal myocardial injury (opening of the loops), sudden changes in the direction of the instantaneous vectors (allodromy). These may not be obvious on the electrocardiogram.

The allodromy in old subjects, without data for acute infections disease, seems to express atherosclerotic myocardial changes and is considered a promising diagnostic and prognostic sign.

RÉSUMÉ

On a effectué des recherches électrocardiographiques, ballistocardiographiques et axonocardiographiques dans un groupe de 40 personnes âgées de 60—92 ans.

L'électrocardiogramme au repos, avec 12 dérivations, a été en général normal ou suggérait une légère affection myocardique (28 cas).

Le ballistocardiogramme a été d'habitude anormal (chez 39 de 40 malades): sa valeur dans la détermination de l'état du cœur est limitée.

A l'aide de l'axonocardiogramme on a pu découvrir des aspects anormaux: hypoxie myocardique (asynchronisme) lésion focale du myocarde (ouverture des inflexions du tracé), modification; brusques dans la direction des vecteurs instantanés (allodromie), qui ne sont pas évidents sur l'électrocardiogramme.

La présence de l'allodromie chez les personnes âgées, sans indices de maladie infectieuse aiguë, paraît exprimer des modifications myocardiques athérosclérotiques et est considérée comme un signe diagnostique et prognostique favorable.

Scanned with OKEN Scanner

NEVROZA ASTENICĂ CU PREDOMINANȚA MANIFESTĂRILOR CARDIOVASCULARE

Acad. A. MOGA, dr. I. *ZĂGREANU* *

Ne aflăm într-o perioadă în care cardiologia se concentrează asupra cercetărilor hemodinamice şi a chirurgiei cardiace, totuşi cardiologi de seamă (Miasnikov, Master, Björck) nu exclud din preocupările lor nevroza astenică cu predominanța fenomenelor cardiovasculare. Această boală constituie una din problemele actuale ale cardiologiei şi oferă un număr apreciabil de cazuri la consultațiile serviciilor de specialitate, ridicîndu-se după unii chiar la 50%. Iată considerentul pentru care ne-am propus să analizăm unele aspecte ale acestei boli, atît în ceea ce priveşte tabloul clinic, criteriile de diagnostic şi factorii etiologici, cît şi din punct de vedere social. Ca material de studiu ne-am servit de 200 de cazuri dispensarizate timp de 3 ani şi de cazustica serviciului de consultații al Clinicii I medicale din Cluj.

În primul rînd, considerăm necesar să analizăm *evoluția concepțiilor asupra patogeniei* nevrozei cardiace şi felul în care ea se încadrează în teoria corticoviscerală. Inițial, termenul de „nevroză" se referea la bolile de nervi, apoi a devenit expresia bolilor funcționale ale sistemului nervos.

În concepția organicistă, nevroza cardiacă este considerată ca o tulburare funcțională limitată la inimă, fapt exprimat de diferitele denumiri sub care boala este descrisă : „inimă nervoasă" sau „excitabilă" (Williams, 1836), „cord excitabil al soldaților", apoi mai simplu „inimă de soldat" (Da Costa, 1870), „instabilitate cardiacă" (Laubry), „inimă iritabilă", apoi „sindrom de efort" (Lewis). Gallavardin şi Tournaire, luînd tulburarea de ritm drept simptom de bază, au propus şi denumirea „nevroză tahicardică", iar Vaquez şi Donzelot „sindrom neurotahicardic".

Extinderea cercetărilor asupra sistemului nervos vegetativ a arătat că o parte din simptomele bolii se aseamănă cu manifestările date de excitația vagului sau simpaticului. S-a creat, astfel, impresia că aceste

* Institutul de medicină şi farmacie, Cluj.

simptome sînt rezultatul unui dezechilibru neurovegetativ, de unde termenul de ,,distonie neurovegetativă", propus de Bergmann. În această perioadă s-a mai utilizat noţiunea de ,,nevroză cardiacă simpaticotonică", motivată de existenţa hipertensiunii, a accentuării zgomotelor cardiace şi a tahicardiei, în opoziţie cu ,,forma vagotonică" care evoluează cu hipotensiune şi bradicardie. Această concepţie constituie un progrs, apropiindu-se de patogenia nervoasă, dar greşeşte prin ideea ,,stigmatizării vegetative" şi prin necunoaşterea rolului sistemului nervos central.

Originea central-nervoasă a nevrozei astenice cu predominanţa fenomenelor cardiovasculare este arătată de Secenov şi Botkin, apoi de Lang, care o încadrează în nevroza generală. Puţin mai tîrziu Hoffmann o consideră neurastenie, iar Lauda face distincţie între ,,psihonevroza cardiacă", în care predomină durerile şi starea de frică obsesivă faţă de ,,nevroza cardiacă", în care domină tulburările de ritm. Literatura apuseană de actualitate prezintă nevroza cardiacă drept o consecinţă a unei perturbări psihice (teoria psihosomatică), utilizînd numiri care scot în evidenţă factorul funcţional al bolii : ,,Cardiovascular disorders" (H. G. Wolff, 1950), ,,Functional cardiovascular Disease" (Friedmann, 1947), ,,Iritabil Heart" (Master, 1952). White, Friedberg propun termenul ,,astenie neurocirculatoare", bazîndu-se pe factorii : oboseală, insomnie şi labilitate vasomotorie.

Clinica sovietică interpretează nevroză cardiacă prin prisma fiziologiei pavloviste. Nevrozele de organ ar fi expresia unei dereglări în activitatea nervoasă superioară, cu repercusiuni asupra organului respectiv, prin intermediul sistemului vegetativ (,,nevroza cu sindrom vegetativ", Miasnikov). Soma Weiss priveşte interrelaţia dintre sistemul nervos central şi aparatul cardiovascular sub două aspecte cu influenţare reciprocă : tulburări primare ale sistemului nervos central cu repercusiuni asupra aparatului cardiovascular prin căi directe nervoase sau indirecte umorale şi invers. Istamanova acceptă termenul de astenie neurocirculatoare, înţelegînd prin aceasta o stare de slăbire funcţională a sistemului nervos şi a aparatului cardiovascular. Faptul că întîlnim adesea asocierea nevrozei cardiace cu boala hiertonică, precum şi posibilitatea apariţiei bolii după traumatisme craniene ar putea constitui argumente pentru patogenia corticoviscerală.

A. Kreindler arată necesitatea utilizării unei terminologii care situează nevroza astenică pe prim plan, dar care trebuie completată cu specificarea organului a cărui perturbare clinică este aparent predominantă. I. Enescu este de părere că trebuie considerată ca o formă de manifestare a nevrozei astenice, acceptînd termenul de ,,nevroză cu tulburări cardiace" sau cu predominanţa tulburărilor cardiace. I. Haţieganu o numeşte ,,nevroză generală vegetativă" considerînd simptomele cardiovasculare drept o expresie a predominanţei dereglării simpaticotonice. Noi considerăm mai potrivit termenul de ,,*nevroză astenică cu predominanţa manifestărilor cardiovasculare*", deoarece, aproape în toate cazurile, simptomele de organ se încadrează în simptomele majore ale nevrozei astenice.

Aducerea la numitor comun a terminologiei are o mare importanţă pentru măsurile de profilaxie şi tratament, precum şi în aprecierea datelor statistice.

Scanned with OKEN Scanner

Considerații clinice. În stabilirea diagnosticului de nevroză astenică cu manifestări cardiovasculare, ne vom orienta, în primul rînd, după simptomele nevrozei astenice : insomnie, astenie fizică și intelectuală, cefalee și stare de iritabilitate, apoi după cele locale de organ : dureri precardiace, tulburări de ritm, modificări ale respirației etc. (fig. 1).

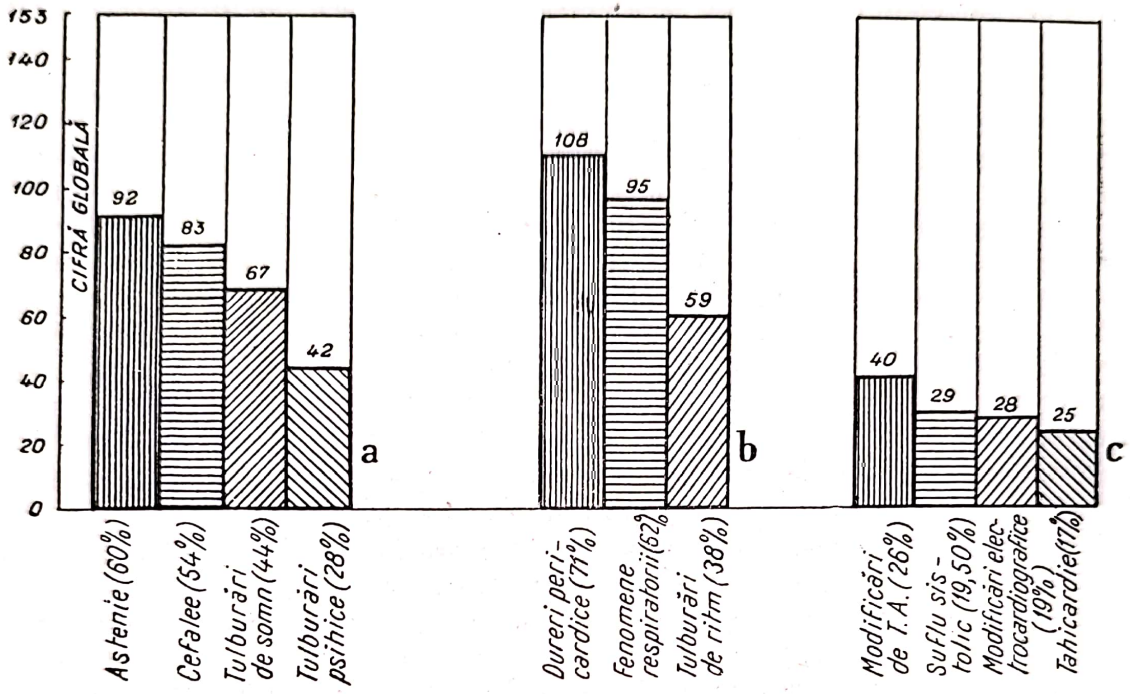


Fig. 1. — *a* — grafic cu simptomele generale majore; *b* — grafic cu simptomele subiective de organ; *c* — grafic cu modificările obiective.

— *Astenia fizică și intelectuală* se caracterizează prin tenacitate, prin persistență la repaus și chiar după somn, fiind explicată prin epuizarea rapidă a procesului de excitație. A fost prezentă în 92 din cazurile noastre. Enescu o întîlnește în 83%, Master abia în 13%, iar Wood în 8%. Poate avea două aspecte : astenie matinală, după trezire, cu dispariție treptată pe măsura reluării efortului și a preocupărilor zilnice, sau forma profundă, persistentă după cele mai mici eforturi, de unde capacitatea de muncă diminuată. În unele cazuri reține bolnavul la pat cea mai mare parte a zilei.

— *Cefaleea* are caracterul unei senzații de greutate sau tensiune intracraniană, alteori constricție frontală sau dureri migrenoide. A fost prezentă în 83 din cazuri, izolată sau asociată cu alte simptome de bază. Enescu și colaboratorii o întîlnesc în 70%, iar Wood în 72% din cazuri. Amețelile s-ar putea explica prin hipotensiune sau tulburări vasomotorii cerebrale.

— *Tulburările somnului* se manifestă, de obicei, prin insomnie, somn agitat, mai rar somnolență ziua; au fost găsite de noi în 67 din cazuri (fig. 1 a).

— Tot printre simptomele generale trebuie amintită modificarea *stării psihice* și emotivitatea crescută; bolnavii sînt iritabili, se enervează ușor,

alteori trec prin stări depresive. La o bună parte din cazuri se întîlnesc psihonevroze în antecedentele familiale.

Analizînd *simptomele subiective de organ*, putem separa 3 grupe, în funcție de predominanța acestora (fig. 1 b):

a) Forma cu *dureri precardiace*, întîlnită la 108 bolnavi. Durerea este greu de conturat, fiind descrisă felurit de bolnavi: înțepături, palpitații, senzație de constricție, senzație de arsură. Ea are totuși caracterul de a nu fi declanșată de efort, apărînd mai ales la emoții, enervări și surmenaj intelectual. Master dă o mare importanță acestui simptom, găsindu-l în toate cazurile analizate de el; Wood, în 78%, iar Istamanova, în 42%. Mecanismul durerii precardiace este obscur, faptul că dispare la infiltrații locale cu novocaină constituind un argument că ea se produce prin contractura mușchilor intercostali. Uneori poate avea intensitate mare, de tip anginos, cu iradieri în umăr și braț, încît poate duce la confuzie cu insuficiența coronariană acută.

b) Forma cu predominanța *tulburărilor de ritm*: palpitații, tahicardie, aritmie fazică, extrasistole, tahicardie paroxistică și fenomene de labilitate vasomotorie. În aceste cazuri întîlnim frecvent paloare, roșeață emotivă, ameteli, hipertensiune arterială. Noi am observat aceste simptome la 59 din bolnavi, Enescu le întîlnește la 27%, iar Wood și Istamanova mult mai frecvent (la 89, respectiv 96%).

c) Se mai poate izola o formă în care predomină *simptomele respiratorii*: senzația lipsei de aer, care obligă bolnavul să inspire profund, dipnee cu tahipnee la cele mai mici eforturi. Aceste simptome apar uneori chiar numai la inspecția pacientului. Am observat aceste fenomene la 95 din cazuri. Wood le întîlnește mai frecvent (93%), considerîndu-le importante. După unii s-ar crea un cerc vicios, în sensul că alcaloza, care rezultă din hiperventilația pulmonară, ar întreține simptomele nevrozei.

Examenul obiectiv al aparatului cardiovascular și investigațiile de laborator obișnuite arată modificări inconstante. Întîlnim, de obicei, o tahicardie emotivă sau de efort, care se prelungește mai mult decît la individul normal, o labilitate a valorilor tensiunii arteriale sau o hipertensiune moderată, sufluri cu caracter anorganic, dermografism, respirație neregulată etc. Electrocardiograma de obicei normală poate prezenta unele modificări trecătoare, care apar în ortostatism sau numai la efort. Putem observa: tahicardie sinuzală sau bradicardie, denivelări ale lui *ST* și modificări ale undei *T*, care devine simetrică și ascuțită. Am observat astfel de modificări la 48 dintre bolnavi, mai ales bradicardii și extrasistole. Am aplicat proba ortostatică în 25 din cazuri, fără a obține relații concludente. Pe un material de 1 737 electrocardiograme, înregistrate în mediul rural, la persoane neselecționate, cu ocazia studiului aterosclerozei, am întîlnit modificări de tip nevrotic în 60 de cazuri. Björck și Wentzlau, analizînd 38 000 ECG înregistrate în masă, constată prezența modificărilor de tip nevrotic la 2,2%, iar Master pe un material spitalizat, la 13% din cazuri.

La examenul obiectiv se mai pot întîlni hipertrofii difuze ale tiroidei, tulburări în sfera genitoendocrină, parestezii, tremurături, diaree etc. (fig. 1 c).

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, pentru enunțarea diagnosticului de nevroză astenică cu predominanța manifestărilor cardiovasculare trebuie să ținem cont de următoarele elemente :

— prezența simptomelor majore ale nevrozei astenice ;
— prezența simptomelor subiective de organ ;
—sărăcia modificărilor obiective și de laborator.

Importanța primului element rezultă și din observațiile serviciului nostru de cardiologie. Frecvența cazurilor de nevroză cardiacă la consultațiile din anii 1956—1958 a fost de 26%. După revizuirea criteriilor de diagnostic în sensul arătat mai sus, între anii 1959—1960 frecvența cazurilor diagnosticate s-a redus la 6,82%. Examenul clinic atent și urmărirea bolnavului ne-a arătat că acolo unde nu erau prezente simptomele de bază ale nevrozei astenice, simptomele de organ erau atribuite unei afecțiuni organice cardiace sau de vecinătate, latentă. Sărăcia modificărilor obiective și de laborator s-ar putea explica prin caracterul funcțional al bolii. Björck presupune existența unor modificări organice (miocardită structurală) neevidențiabile încă prin mijloacele tehnice actuale.

Analiza materialului clinic

În perioada 1957—1961 au fost dispensarizate la serviciul de cardiologie 200 de cazuri de nevroză astenică cu predominanța manifestărilor cardiovasculare. După completarea examenelor de laborator și după o perioadă oarecare de urmărire, 47 de cazuri au fost excluse din lot, dovedindu-se a nu fi nevroze, ci spondiloze cervicodorsale, simfize pleurale, angine acute cu sindromul infecției de focar sau afecțiuni cardiace organice. Din 153 de cazuri rămase, 17 ne-au fost trimise cu alt diagnostic : miocardite, cardiopatii valvulare, nevralgii toracice, iar 26 fără diagnostic.

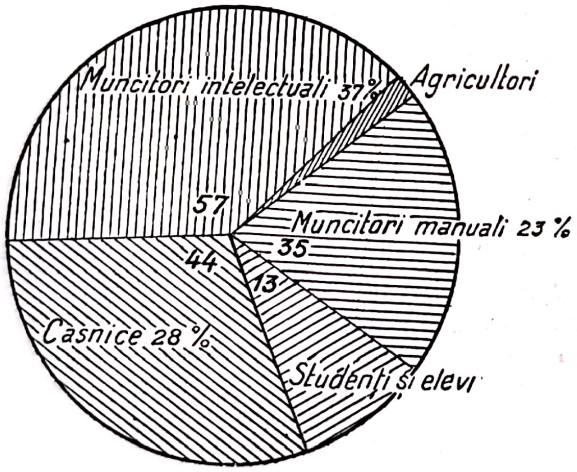


Fig. 2. — Repartiția nevrozei cardiace pe profesiuni.

În repartiția pe profesiuni predomină muncitorii intelectuali și muncitorii manuali calificați, dar în proporție mult mai echilibrată decît la Istamanova, care pe 100 de cazuri constată 10% muncitori manuali. Dintre femei, casnicele oferă incidența cea mai mare (fig. 2). În 70% din cazuri boala aparține perioadei de vîrstă 21—40 de ani, vîrsta cu capacitatea maximă de muncă, fapt semnalat și de alții. În 52 din cazurile rămase în evidență nevroza astenică este asociată cu disfuncții endocrine (12 cazuri), cu spondiloze (9), cu boli infecțioase sau reumatice (12). Se poate însă presupune un factor de influențare reciprocă.

La analiza *etiologiei* nevrozei, în cazurile noastre, se pot observa cauze din cele mai diferite, provenite din mediul extern sau intern (tabelul I). La 62 de bolnavi declanșarea tabloului clinic poate fi legată de

Scanned with OKEN Scanner

o *traumă psihică* recentă sau cronică : repartiţie în muncă inadecvată, conflicte familiale, tulburări în viaţa sexuală, emoţii puternice etc. În 14 cazuri nevroza însoţeşte perioada de constituire a *sarcinii* sau alăptarea, fapt semnalat şi de alţi autori. În cîteva cazuri simptomele clinice s-au

Tabelul I

Cauzele declanşante mai importante

Cauza	Nr. cazurilor	%
Traume psihice	62	38
Infecţii acute	36	24
Disfuncţii endocrine	23	15
Sarcina în perioada iniţială	14	9
Traume fizice	4	—
Intoxicaţii cu alcool	4	—
Reacţie după medicamente	6	—
Cauze neevidenţiabile	24	14

instalat *după intoxicaţii* acute cu alcool, după administrări de novocaină, de sulfamide sau la întreruperea bruscă a fumatului, după traumatisme craniene sau profesionale, după electrocutare.

La 36 dintre bolnavii dispensarizaţi găsim în anamneza recentă boli infecţioase acute : angine, gripă, febră tifoidă şi hepatită. Şi alţi autori observă această legătură. Friedberg consideră că bolile infecţioase acute ar avea o influenţă directă — slăbirea terenului — şi alta indirectă. Aceasta din urmă ar fi psihogenă şi ar rezulta din supraevaluarea gravităţii bolii, din reţineri de la sport etc. Wood observă cazuri de nevroză cardiacă mai ales după febra reumatică, gripă şi difterie. Istamanova întîlneşte asocierea cu boli infecţioase la 11% din cazuri. A. Kreindler observă că aceşti bolnavi au, de obicei, manifestări latente de nevroză în perioada premergătoare infecţiei acute.

Printre cazurile noastre se află observaţia unui tînăr la care simptomele de nevroză astenică au precedat cu doi ani apariţia unei tumori seminale şi alta, a unuia la care instalarea cardiopatiei valvulare reumatice primitive a fost precedată de o lungă periodă cu simptome generale de nevroză astenică. Am observat, de asemenea, cazuri în care simptomele de nevroză au constituit faza premergătoare obezităţii şi a altor disfuncţii endocrine. Limita cu hipertiroidismul este greu de precizat.

Alături de factorii amintiţi trebuie să ţinem seamă şi de reactivitatea sistemului nervos al bolnavului respectiv, precum şi de faptul că inima este cel mai receptiv organ pentru expresiile emoţionale.

În 23 din observaţiile noastre nu s-a putut pune în evidenţă cauza nevrozei astenice.

Diagnosticul diferenţial al nevrozei astenice cu predominanţa manifestărilor cardiovasculare nu este dificil, dacă ţinem seamă de necesitatea încadrării simptomelor de organ predominante în simptomele generale, care adeseori trebuie căutate.

a) Afecțiunile *peretelui toracic*, nevralgiile intercostale, mialgiile, zona zoster se înlătură prin faptul că durerea are un traiect anumit, cu puncte sensibile caracteristice și se accentuează la mișcările respiratorii; apoi prin lipsa simptomelor generale.

b) Dintre afecțiunile coloanei cervicodorsale luăm în considerare spondiloza cu fenomene radiculare, care prin iritația lanțului simpatic poate produce dureri, tulburări de ritm, hipertensiune și cefalee. Ne orientăm după anamneză, după apariția durerii la anumite mișcări sau poziții, după rigiditatea coloanei și după aspectul radiologic.

Periartrita scapulohumerală, mastita, celulita regiunii precardiace și artropatiile condrosternale se exclud prin examen obiectiv atent.

c) *Boli cardiovasculare organice.* Pericardita exsudativă și constrictivă se exclude prin anamneză, prin prezența febrei, prin modificări locale, prin frecături sau simptome de insuficiență cardiacă hipodiastolică, prin modificări electrocardiografice.

Miocardita acută poate crea confuzie printr-o evoluție cu dureri și astenie, apoi prin posibilitatea nevrozei în infecțiile acute. Coronarita acută reumatică trebuie diferențiată: cînd simptomele nevrozei apar la tineri sau în cadrul unui reumatism latent. Ne orientăm după angină, după aspectul ECG și după proba terapeutică. Sînt rare cazurile în care intensitatea mare a durerii precardiace și starea anxioasă impun diagnosticul cu insuficiența coronariană acută. Pentru infirmarea acestui diagnostic este nevoie de urmărire clinică și electrocardiografică.

Durerile produse de aortită se diferențiază prin absența simptomelor generale și prin modificări radiologice. Diagnosticul diferențial cu boala hipertonică, în primul ei stadiu, constituie problema cea mai dificilă. Există o suprapunere în ceea ce privește patogenia și manifestările clinice, fiind greu de precizat dacă este vorba de o nevroză cu reacție hipertensivă sau de o boală hipertonică. Ne orientăm după antecedentele colaterale, după comportarea în timp a valorilor T.A. și a simptomelor generale. După Hațieganu, diferențierea, deși dificilă, este posibilă. Stadiul al II-lea și al III-lea al bolii hipertensive, precum și hipertensiunile secundare se diferențiază ușor.

În unele cazuri, pentru completarea diagnosticului clinic, se poate recurge la probe complementare: urmărirea timpului de dispariție a tahicardiei de efort; diferențierea ECG între traseul înegistrat în ortostatism și cel în poziție clinostatică; consumul de oxigen etc.

În ceea ce privește *frecvența* nevrozei astenice cu predominanța fenomenelor cardiovasculare, datele sînt foarte discordante. Bordin o întîlnește la 50% din bolnavii care se prezintă la serviciile de consultații pentru boli cardiovasculare. Master, pe 1 000 de pacienți particulari la 38%; Hore, pe 1 723 tineri, la 23%. Wood apreciază frecvența nevrozei cardiace la serviciile de cardiologie din Londra între 10 și 15%. Björck și colaboratorii găsesc, la 3 745 asigurați din Suedia, 3,5% nevroze, iar printre 21 000 trimiteri ECG, 5,2% au acest diagnostic. Este posibil ca deosebirile ce există între datele statistice să se explice prin concepțiile

Scanned with OKEN Scanner

şi criteriile diferite de diagnostic şi prin deosebirile dintre condiţiile de viaţă şi de muncă ale grupelor de populaţie cercetate.

Analizînd materialul de consultaţii al serviciului de cardiologie pe trei ani (1958—1960) se constată : din 14 623 consultaţii s-a stabilit diagnosticul de nevroză cardiacă la 7,78%, în timp ce hipertensivii oferă 17,50 %, iar cardiopatiile valvulare 12,50% (fig. 3). Se mai observă că 67 dintre bolnavii cu nevroză sînt de vîrsă tînără. În ceea ce priveşte profesiunea, frecvenţa cea mai mare se întîlneşte la muncitorii intelectuali şi la femeile casnice. Frecvenţa mai redusă se observă printre studenţi, elevi şi muncitori agricoli (fig. 4). Urmărind incidenţa nevrozei cardiace, comparativ la sat şi oraş am observat că în mediul rural este mai redusă (la 12 000 examinări, efectuate în masă pentru studiul reumatismului, am întîlnit proporţia de 3,25% nevroză cardiacă). Este posibil ca abundenţa factorilor neurogeni în mediul urban să explice această diferenţă.

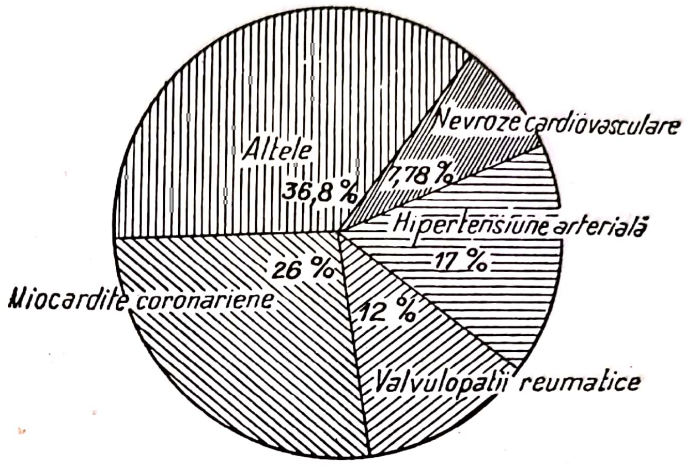


Fig. 3. — Frecvenţa comparativă cu alte boli cardiovasculare.

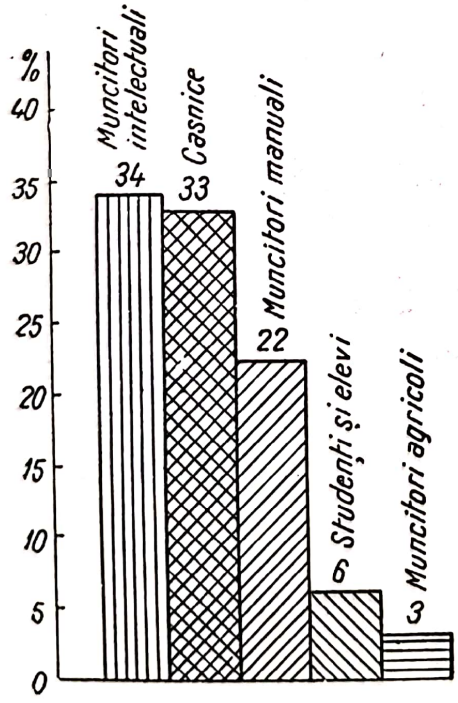


Fig. 4. — Repartiţia pe profesiuni în materialul serviciului de consultaţii.

Am observat faptul că în zilele cu factori meteorologici favorabili manifestărilor cardiovasculare frecvenţa nevrozei cardiace creşte. Ea coincide cu evoluţia infarctului miocardic şi a altor accidente vasculare.

Se ridică problema asigurării asistenţei medicale a acestor bolnavi şi limitarea atribuţiilor cardiologilor şi psihiatrilor în stabilirea diagnosticului şi în dispensarizare. Credem că sarcina poate fi suportată în părţi egale, dar totuşi formele cu predominanţa manifestărilor cardiace trebuie să rămînă în dispenzarizarea serviciilor de cardiologie, pentru a urmări evoluţia componentelor organice şi a le preveni.

În ceea ce priveşte conduita de *tratament*, considerăm necesar a respecta :

— aplicarea unor măsuri de psihoterapie şi medicamente, care să vizeze dereglarea componentei neurogene, cu punerea unui accent deosebit pe înlăturarea factorului etiologic, cînd

acesta este cunoscut. Pentru aceasta este necesar a se colabora cu serviciile de expertiză a capacității de muncă, cu organizațiile sindicale, cu dispensarele de circumscripție etc. :

— asigurarea unui tratament simptomatic care să vizeze tulburarea principală a tabloului clinic : antinevralgice, novocainã pentru dureri, sedative și somnifere, chinidină etc. ;

— în multe cazuri, gimnastica medicală se dovedește utilă prin acțiunea ei recreativă sau prin corectarea tulburărilor metabolice și respiratorii.

Experiența noastră arată că, de obicei, un sedativ bine ales, asociat cu psihoterapie și cu înlăturarea cauzelor declanșante sau a celor care întrețin boala, este suficient în obținerea rezultatelor urmărite.

BIBLIOGRAFIE

1. BJŐRCK G. — 100 hjärtneuroser, *Särtryekur Svenska Läkartidningen*, 1957, 54, nr. 17, 1 337.
2. BJŐRCK G., VENDLAU A. — *Acta med. scand.*, 1956, vol. CLV, fasc. V, p. 361.
3. ENESCU I., POLLINGER B., NEGOIȚĂ C. — Nevroza cu predominanța tulburărilor cardiace, Ed. medicală, București, 1956.
4. HAȚIEGANU I. — Clinica și patologia medicală, Ed. medicală, București, 1958, p. 15.
5. KNIPPING H. W. — Untersuchung und Beurteilung des Herzkranken, Ed. F. Enke, Stuttgart, 1955.
6. KREINDLER A. — Studiu clinic, fiziopatologic și terapeutic în nevroza astenică, Ed. de stat, 1954.
7. ISTAMANOVA A. — *Klin. Med.*, 1950, nr. 5.
8. MILLER A. J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1955, vol. 159, nr. 14.
9. MASTER A. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1953, vol. 150, nr. 3. p. 195.
10. MOGA A. — *Stud. Cercet. Med.*, 1960, anul XI, nr. 2, p. 215.
11. SUMARAKOV A. — *Sovetsk. Med.*, 1959, nr. 7, p. 19.
12. WOOD P. — Diseases of the Heart and Circulation, Londra, 1956.

REZUMAT

Autorii prezintă un studiu asupra nevrozei astenice cu predominanța manifestărilor cardio-vasculare, pe baza a 200 de cazuri urmărite mai mulți ani și pe materialul serviciului de consultații pentru boli cardio-vasculare.

Sub aspect patogenetic, ei consideră că boala ar putea fi atribuită unei dereglări în activitatea nervoasă superioară și care se repercutează asupra aparatului cardio-vascular. În ce privește diagnosticul, se constată din practica medicală că, aproape în toate cazurile, simptomele nevrozei de organ aparent predominante (dureri precardiace, palpitații, dispnee) se încadrează în simptomele majore ale nevrozei astenice (cefalee, insomnie, astenie). La aceste două caracteristici se mai adaugă sărăcia modificărilor obiective și de laborator.

În ce privește etiologia, este analizat rolul traumelor psihice, al infecțiilor acute, al disfuncțiilor endocrine, al intoxicațiilor și al traumelor fizice.

Autorii constată că frecvența bolii la serviciul de consultații este de 7,78 %, întîlnindu-se mai ales la muncitorii intelectuali din mediul urban. Sînt prezentate considerații de diagnostic diferențial și cîteva principii de tratament.

РЕЗЮМЕ

На основании 200 случаев, находившихся под долголетним наблюдением, а также материала консультационного отделения по сердечно-сосудистым болезням, авторы освещают исследования, проведенные в области астенического невроза с преобладанием сердечно-сосудистых проявлений.

С патогенетической точки зрения они полагают, что эту болезнь можно, по-видимому, приписать нарушению высшей нервной деятельности, влияющей на сердечно-сосудистый аппарат. Что касается диагноза, то в этом отношении в медицинской

Scanned with OKEN Scanner

практике установлено, что почти во всех случаях симптомы видимо преобладающего органического невроза (предсердечные боли, сердцебиение, одышка), соответствуют основным симптомам астенического невроза (головные боли, бессонница, астения). К этим двум характеристикам необходимо также добавить скудность объективных и лабораторных изменений.

В отношении этиологии анализируется роль психических травм, острых инфекций, эндокринных дисфункций, интоксикаций и физических травм.

Авторы констатируют, что частота болезни в консультационном отделении равна 7,78 %, причем наиболее часто заболевание наблюдается среди лиц работающих умственным трудом в городской среде. Изложены соображения относительно дифференциального диагноза, а также ряд принципов лечения.

ABSTRACT

A study is presented on asthenic neurosis with predominant cardiovascular manifestations, founded upon 200 cases followed up for several years and upon the material of the cardiovascular consultation services.

From the pathogenetic angle, it is assumed that the disease may be attributed to disorders in the cerebral activity, with repercussions on the cardiovascular system. With regard to the diagnosis, medical practice showed that in almost all the cases the apparenty predominant symptoms of organ neurosis (precardiac pains, palpitations, dyspnea) may be added to the major symptoms of asthenic neurosis (headache, insomnia, asthenia). To these two characteristics, the poverty of the objective and laboratory modifications should be added.

As regards the etiology, the authors analyse the role of psychic trauma, acute infections, endocrine dysfunctions, intoxications and physical trauma.

The incidence rate of the disease at the consultation services is 7.78 %, and affects especially intellectuals in urban environment. Considerations are made concerning the differential diagnosis and several principles of treatment are presented.

RÉSUMÉ

Les auteurs, s'appuyant sur 200 cas suivis pendant plusieures années et sur le matériel clinique du service de consultations pour maladies cardio-vasculaires, présentent une étude sur la névrose asthénique avec prédominance des manifestations cardio-vasculaires.

Ils considèrent que, du point de vue pathogénique, la maladie pourrait être attribuée à un dérèglement de l'activité nerveuse supérieure, qui se répercute sur l'appareil cardio-vasculaire. En ce qui concerne le diagnostic, la pratique médicale démontre que, dans presque tous les cas, les symptômes de la névrose d'organe apparemment prédominants (douleurs precordiales, palpitations, dyspnée) se rangent parmi les symptômes majeurs de la névrose asthénique (cephalée, insomnie, asthénie). A ces deux caractéristiques vient s'ajouter la pauvreté des modifications objectives et de laboratoire.

En ce qui concerne l'étiologie, on analyse le rôle des traumastismes psychiques, des infections aiguës, des dysfonctions endocrines, des intoxications et des traumatismes physiques.

Les auteurs constatent que la fréquence de la maladie au service de consultations est de 7,78 %, la proportion la plus élevée étant constatée chez les travailleurs intellectuels du milieu urbain. On présente des considérations de diagnostic différentiel et quelques principes thérapeutiques.

Scanned with OKEN Scanner

CHANGES IN THE VELOCITY OF SYNTHESIS AND DECAY OF LIPOPROTEINS IN BLOOD SERUM IN EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS

Prof. *A. L. MYASNIKOV*, prof. *M. G. KRITZMAN**

Inspite of the widely spread view that separate classes of lipoproteins play a pathogenic role in the development of atherosclerosis, however the metabolism of these complexes of lipids with protein has been little yet studied both in norma and in atherosclerosis.

Up to the present time the majority of researches investigating lipoproteins in atherosclerosis were mainly limited by the definition of their quantities and elucidation of shifts in relations of a and β-lipoproteins. As a result of this, there were only obtained indirect data characterizing the metabolism of lipoproteins, on the base of which it was difficult to get a correct view about the dynamics of these complexes compounds in atherosclerosis.

However, for the investigation of the mechanisms of pathogenesis of atherosclerosis, aimed at correcting the disturbed metabolism of lipoproteins according to the opinion of some authors lead to a specific structural changes in the vascular wall; we think that it is necessary first of all to establish wheather the accumulation of lipoprotein in blood serum is due to the increased synthesis or to slow decay of them. More over to establish wheather the change in lipids or in the protein components are responsible for the disturbed lipoprotein metabolism in atherosclerosis we investigated separately the protein component.

For this aim we used the method of isotopic indicators allows to solve these questions, we used it for investigation of the velocity of synthesis and decay of lipoproteins and separate protein compounds of this complex in atherosclerosis. With this aim we administered intraperitonially labelled acetic acid, to normal and atherosclerotic rabbits, in both groups of animals in various periods of time after the administration of

* Moscow.

Scanned with OKEN Scanner

mentioned above labelled compound, we separated a and β-lipoproiteins of the blood serum and determined in them radioactivity, and we were able to obtain the velocity of the synthesis and decay by means of change of values of radioactivity.

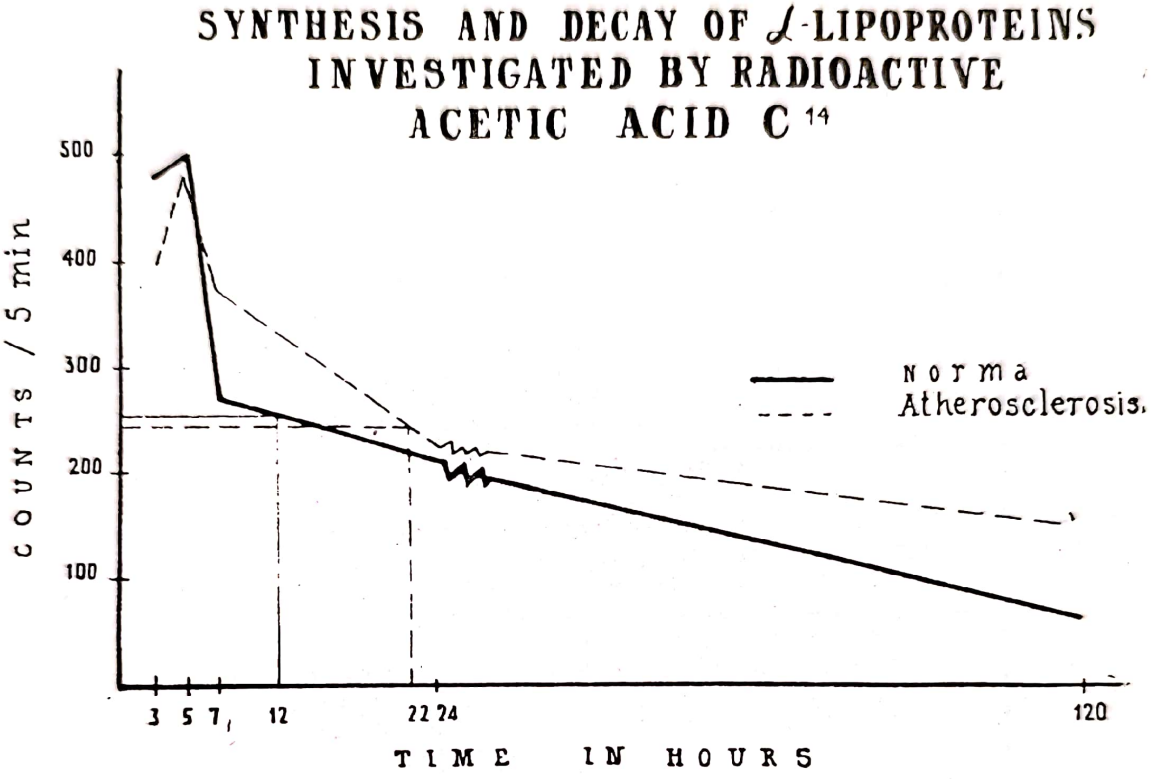


Fig. 1 — On the ordinate — counts/min; on the abscisa — the time in hours. The full line shows the radioactivity of lipoproteins in atherosclerosis. The broken line shows the radioactivty of lipoproteins in normal rabbits.

Besides that we determined the radioactivity in separate protein component.

Comparative results of the velocity of synthesis and decay of a-lipoproteins in blood serum of normal and atherosclerotic rabbits are shown in fig. 1.

On the ordinate -counts/min. On the abscissa -the time in hours

The full line shows the radioactivity of lipoproteins in atherosclerosis.

The broken line shows the radioactivity of lipoproteins in normal rabbits.

Comparing the values of radioactivity in the first periods of time (3—5 hours), characterizing synthesis of a-lipoproteins we can see, that in atherosclerosis practically the velocity of their synthesis is not changed, however, comparing the data of descending part of the curve, reflecting the decay of lipoproteins it is clear that in rabbits with atherosclerosis the decay is lower than in normal ones.

The comparative data of the synthesis and decay of β-lipoproteins in norma and in atherosclerosis are given in fig. 2 (the conventional signs as in fig. 1).

Scanned with OKEN Scanner

The data show, that the velocity of synthesis of β-lipoproteins in atherosclerosis is significantly more in norma, and the velocity of the decay is very slow. It is evident, that in norma the half-life-span of the molecula of β-lipoproteins is equal to 14 and in atherosclerosis — 78 hours.

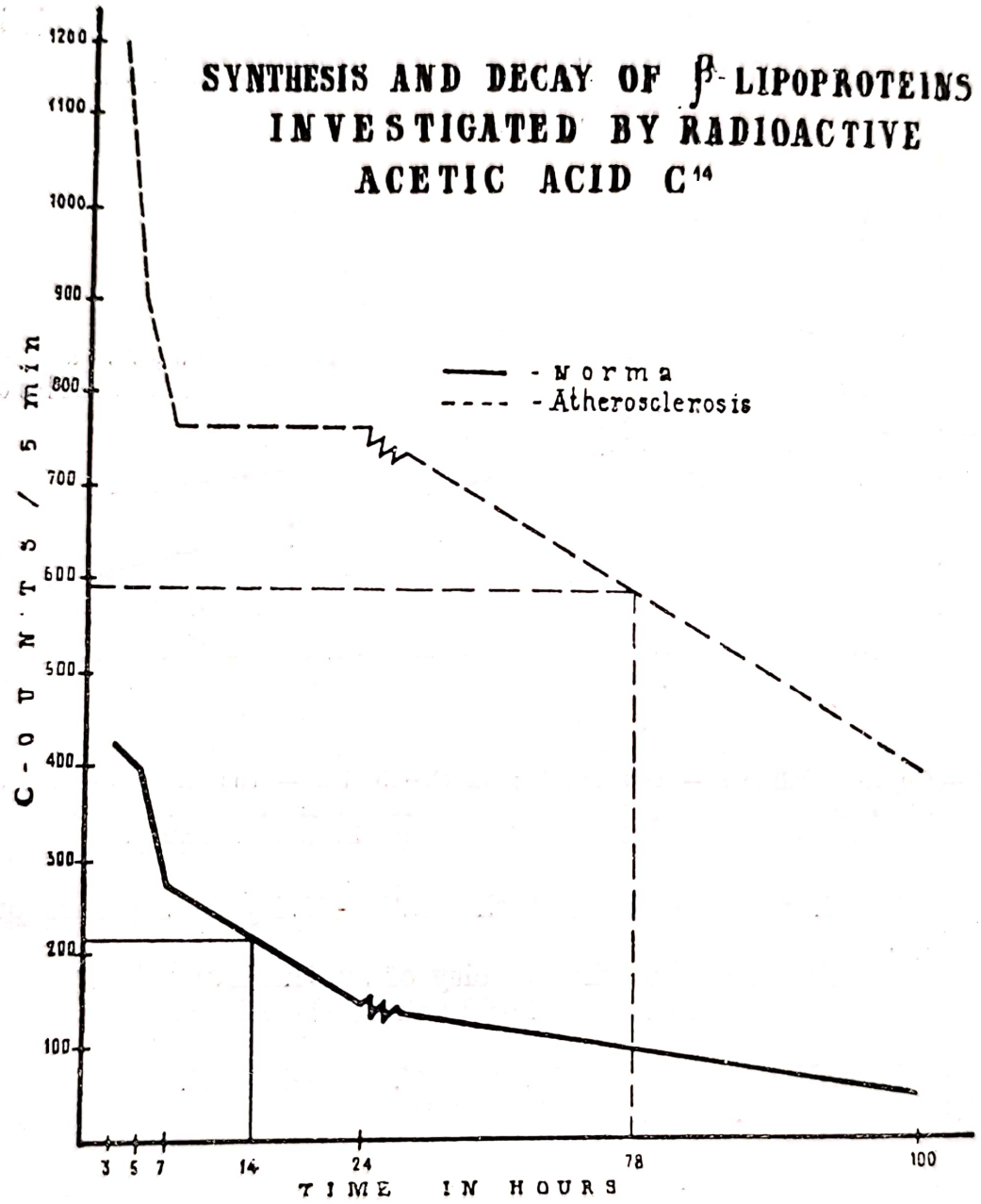


Fig. 2. — On the ordinate — counts/min. On the abscissa — the time in hours. The full line shows the radioactivity of lipoproteins in atherosclerosis. The broken line shows the radioactivty of lipoproteins in normal rabbits.

Besides that we found, that the observed changes of radioactivity in the investigated lipoproteins are not connected with the protein component, and completely due to the disturbances of lipid component.

The data of this paper show, that the accumulation of β-lipoproteins in atherosclerosis are the results of the disturbances both synthesis and

Scanned with OKEN Scanner

decay of lipid components, apparently more continued half-life-span leads to the increased complex formation of lipid component vith the protein. In accordance with this, correction of the disturbances of metabolism in atherosclerosis should be directed to the activation of enzyme systems, catalizing the decay of lipid precurser of lipoproteine complex.

REZUMAT

Autorii au cercetat, cu ajutorul acidului acetic marcat, velocitatea sintezei şi dezintegrării lipoproteinelor la grupe de iepuri normali şi aterosclerotici. Concomitent au cercetat şi radioactivitatea fracţiunilor proteice separate din complexele lipoproteice.

Velocitatea sintezei α — lipoproteinelor la aterosclerotici este practic nemodificată, în timp ce dezintegrarea lor este foarte lentă, în comparaţie cu ceea ce se observă la iepurii normali. Răstimpul de scădere la jumătate a moleculelor β — lipoproteinelor este la iepurii normali de 14 ore, în timp ce la iepurii aterosclerosi este de 78 de ore.

S-a constatat că modificările de radioactivitate observate la lipoproteinele investigate nu sînt în legătură cu fracţiunile proteice şi se datoresc în întregime fracţiunilor lipidice.

Autorii ajung la concluzia că acumularea lipoproteinelor în ateroscleroză este rezultatul tulburărilor atît în sinteza, cît şi în dezintegrarea fracţiunilor lipidice, cu accentuarea proceselor de legare a fracţiunilor lipidice de cele proteice.

РЕЗЮМЕ

Авторы исследовали посредством меченной уксусной кислоты скорость синтеза и расщепления липопротеинов у групп нормальных и атеросклеротичных кроликов. Одновременно исследовалась также радиоактивность белковых фракций, выделенных из липопротеиновых комплексов.

Скорость синтеза альфа-липопротеинов у атеросклеротиков остается практически неизменной, в то время как их расщепление происходит весьма медленно по сравнению с расщеплением, наблюдаемым у здоровых кроликов. Продолжительность полного распада молекул β-липопротеинов у здоровых кроликов составляет 14 часов, в то время как у атеросклерозных кроликов она соответствует 78 часам.

Констатировано, что изменения радиоактивности отмеченные на исследованных липопротеинах не находятся в связи с белковыми фракциями, а всецело происходят за счет липидных фракций.

Авторы приходят к выводу, что скопление липопротеинов при атеросклерозе является результатом как расстройств синтеза, так и расщепления липидных фракций при более выраженных процессах связывания липидных фракций с белковыми.

ABSTRACT

The authors investigated, with the aid of labelled acetic acid, the speed of lipoproteinsynthesis and -disintegration in a group of normal and atherosclerotic rabbits. Concomitant investgations were carried out on radioactivity of the protein fractions separated from the lipoprotein complex.

The speed of α-lipoprotein synthesis in atherosclerosis is factually unchanged, whereas disintegration is much slower than that observed in normal rabbits. The half life of β-lipoprotein molecules is 14 hours in normal rabbits and 78 hours in atherosclerotic rabbits.

It was found that the radioactivity changes observed in the investigated lipoproteins are not related to the protein fractions, but are entirely due to the lipid fractions.

The conclusion is drawn that lipoprotein accumulation in atherosclerosis is the result of disturbances in the synthesis and disintegration of lipids, with accentuation of the processes binding the lipid to the protein fractions.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié, à l'aide de l'acide acétique marqué, sur des groupes de lapins normaux et athérosclerotiques, la vélocité de la synthèse et de la désintégration des lipoprotéines. Ils ont en même temps examiné la radio-activité des fractions protéiques separées des complexes lipoprotéiques.

Scanned with OKEN Scanner

La vélocité de la synthèse des alpha-lipoprotéines chez les athérosclérotiques est pratiquement non-modifiée, tandis que leur désintégration est très lente comparativement à celle observée chez les lapins normaux. Le laps de temps nécessaire pour la reduction de 50% des molécules des bêta-lipoprotéines est de 14 heures chez les lapins normaux et de 78 heures chez les lapins athérosclérotiques.

On a constaté que les modifications de radio-activité des lipoprotéines étudiées ne sont pas en relation avec les fractions protéiques, mais qu'elles sont dues exclusivement aux fractions lipidiques.

Les auteurs concluent que l'accumulation des lipoprotéines dans l'athérosclérose est le résultat des troubles qui se produisent aussi bien dans la synthèse, que dans la désintégration des fractions lipidiques, avec l'accentuation des processus de combinaison des fractions lipidiques avec les fractions protéiques.

Scanned with OKEN Scanner

PREMISE PENTRU PROFILAXIA ALIMENTARĂ A ATEROMATOZEI

Prof. *I. PAVEL*, dr. *S. CÎMPEANU*, dr. *N. CHIŞIU*, dr. *N. MIHALACHE*, *R. VIŞINESCU**

Cercetările asupra rolului probabil al grăsimilor în geneza aterosclerozei au luat, în ultimul timp, un avînt prea mare pentru a nu fi luate în considerare şi pentru a nu se încerca instituirea unor măsuri de ordin profilactic, pentru prevenirea acestei afecţiuni degenerative. Majoritatea lucrărilor în acest domeniu au fost efectuate pe modele experimentale şi sînt relativ puţine cele care au putut fi realizate pe grupe umane. Nu este mai puţin adevărat, însă, că înseşi cercetările pe animale au fost orientate adesea după observaţiile statistice efectuate pe grupe omogene de populaţie, la care predomina un anumit fel de alimentaţie sau altul. De aceea, fără a putea transpune deocamdată toate experimentările de la animal la om, credem că în privinţa cîtorva din aspectele problemei profilaxiei aterosclerozei, se pot lua deja unele măsuri practice. Asupra acestora vom stărui în cele ce urmează.

I. Există o concordanţă, actualmente, între cercetători, în ceea ce priveşte constatarea că, atît pe plan experimental, cît şi pe plan statistic, pe grupe de populaţii umane, folosirea anumitor grăsimi vegetale în alimentaţie are un rol de încetinire a apariţiei manifestărilor morfologice şi clinice ale aterosclerozei (19, 8). Alegerea uleiurilor vegetale nu este însă indiferentă şi mai ales nu trebuie făcută numai pe baza unor caracteristici chimice ca, de exemplu, numărul şi felul acizilor graşi nesaturaţi pe care îi cuprind (14) sau numărul dublelor legături pe care le au aceştia din urmă, sau lungimea lanţului de carboni a acizilor saturaţi, ştiut fiind că gliceridele cu 12 şi 14 carboni ar fi mai hipercolesterolaminate decît cele cu acizi graşi saturaţi cu 8—10 sau 16—18 carboni (4). Nu se ştie însă dacă aceste proprietăţi sînt suficiente şi necesare pentru a garanta un efect antiateromatos. Coexistenţa altor componente—tocoferoli, carotenoizi etc. (15) —, găsite în reziduurile nesaponificabile ale grăsimilor pot juca un rol de aceeaşi importanţă sau chiar mai mare în acest sens.

* Institutul de medicină şi farmacie, Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

În experienţele noastre (18), pe ateroscleroza iepurelui provocată de administrarea prelungită de colesterol, s-a obţinut un efect protejant, atît cu uleiuri bogate în acid oleic şi linoleic (ulei de floarea soarelui, ulei de germeni de porumb), cît şi cu margarină formată din 2/5 ulei de dovleac mai sărac în aceşti acizi, asociat cu ulei de floarea soarelui, ambele solidificate prin hidrogenare. Ceea ce este de reţinut este faptul că efectul margarinei — care conţinea 2/5 ulei de dovleac, foarte bogat în acid palmitostearat 30% şi cu 25% acid oleic şi 45% acid linoleic, dar cu indice de iod scăzut — a fost superior efectului uleiului de floarea soarelui în compoziţia căruia intra cea mai mare parte de acid oleic (42%) şi linoleic (58%) şi cea mai mică cantitate de acid palmitic (3,5%). Efectul optim obţinut prin administrarea uleiului de germene de porumb mai bogat în acid palmitic (10%) decît uleiul de floarea soarelui şi mai sărac în acid linoleic (41,8%) decît acesta pare că subliniază cele spuse mai sus.

Pe de altă parte, în ceea ce priveşte conţinutul reziduului nesaponifiabil al acestor uleiuri trebuie să amintim că uleiul de dovleac este foarte bogat în carotenoizi. În clinica umană dovleacul şi porumbul sînt alimentele vegetale care dau cel mai des carotinemia clinică[1]. Seminţele de dovleac conţin 270 u. de vitamină A pentru 100 g, iar făina de germen de porumb 450 u. vitamina A la 100 g. În untdelemnul de floarea soarelui nu există practic de loc vitamina A (30 u. la 100 g).

La concluzii asemănătoare a ajuns recent şi Jagannathan (7) care, administrînd maimuţelor diferite amestecuri de uleiuri vegetale, cu procente de acizi graşi saturaţi şi nesaturaţi foarte asemănătoare, observă, totuşi, grade diferite de protecţie împotriva hipercolesterolemiilor alimentare experimentale.

Toate acestea ne îndreptăţesc să recomandăm clasarea provizorie a unora din uleiurile vegetale după efectul lor biologic experimental, bazat pe controlul anatomic (17, 18) şi nu după conţinutul lor în anumiţi acizi graşi sau după stereoizomeria acestora. În ceea ce priveşte mecanismul de acţiune a uleiurilor vegetale, în faţa constatărilor de mai sus, trebuie să credem că el trebuie atribuit mai puţin particularităţilor de compoziţie expuse mai sus, cît mai mult complexului lor de acţiune.

II. Proporţia în raţia alimentară a unor uleiuri vegetale, în raport cu grăsimile animale, variază după autori, de la 1/3 pînă la 2/3 din cantitatea totală de grăsimi în vederea obţinerii unei protecţii împotriva ateromatozei. La aceste scheme se impun cîteva amendamente.

a) Aşa cum s-a arătat mai sus, prin grăsimi vegetale nu trebuie să se înţeleagă introducerea în alimentaţie în mod nediscriminat a oricărui ulei extern din plante. Ca un criteriu al alegerii unei grăsimi vegetale s-a recomandat un conţinut minim de 7,5% acid linoleic, preponderenţa acizilor graşi saturaţi cu lanţ mai lung de 16 carboni (4,7), precum şi cele care satisfac criteriul biologic, care, după părerea noastră are ultimul cuvînt. În această privinţă subliniem şi atitudinea FAO (24), conform căreia termenii de „grăsime animală" şi „grăsime vegetală" nu pot distinge între grăsimi care scad sau cresc lipemia. Este de ajuns să se amintească faptul că, atît untul, cît şi uleiul de cocos cresc colesterolemia, în timp ce uleiul de porumb şi grăsimea de balenă o scad.

[1] De notat, totuşi, că untul cu efect aterogen cert are o cantitate foarte mare de vitamină A.

Scanned with OKEN Scanner

b) Dacă admitem acum, așa cum recomandă majoritatea autorilor, că rația de grăsime trebuie să fie reprezentată de 2/3 grăsimi vegetale biologic active și 1/3 grăsime animală, aceasta înseamnă că într-o rație normală care conține carne, brînză, lapte, ouă, nu mai este loc pentru grăsimile animale — luate ca atare, implicit untul. Aceasta din cauză că cele 40 de grame de grăsime animală, furnizată de aceste alimente, necesită 80 g de grăsime vegetală pentru a anula, teoretic, efectul nociv al primelor. Din acest motiv Joliffe și colab. (8), în așa-numitul lor ,,regim prudent" — elimină din alimentația preventivă, antiaterosclerotică : untul, smîntîna, laptele integral, înghețatele, margarinele convenționale, slănina etc. Ei recomandă înlocuirea lor cu margarine bogate în uleiuri vegetale lichide, iar în loc de smîntînă folosirea emulsiilor de uleiuri vegetale bogate în acizi grași polinesaturați.

Noi nu credem că trebuie să cerem excluderea grăsimilor animale pînă la reconstituirea laptelui, în prealabil degresat, cu uleiuri vegetale (8), ceea ce din punct de vedere al alimentației de masă devine un impediment practic. De altfel, cercetări recente tind să arate că excluderea completă a grăsimilor animale produce leziuni analoge cu cele cauzate de iradiațiile ionizante.

În orice caz, dacă nu se ține seamă de aceste limitări și dacă se prescriu cantități mai mari de lipide, chiar dacă se asigură proporția de 2/3 grăsimi vegetale, subiectul este îndreptat spre obezitate, stare aterogenetică prin ea însăși (2, 3, 5, 6, 17).

Amintim aici, de asemenea, folosirea untului de bivoliță, singurul unt care conține acid linoleic (2,6) și în același timp cel mai bogat în acizi grași saturați cu lanț de 16—20 carboni (43, 2%) (20), care nu poate fi considerat, în lipsa controlului biologic, ca avînd darul de a preveni efectele aterogenetice generale ale untului.

III. Introducerea grăsimilor vegetale în proporțiile amintite, respectiv cu excluderea totală a grăsimilor animale ca atare (grăsime animală aparentă), are consecințe culinare de mare importanță (17), mai ales dacă se ține seama că, pentru a sconta profilaxia aterosclerozei, modul nou de pregătire a alimentelor trebuie să se extindă pe o îndelungată perioadă a vieții individului.

a) Prima consecință care derivă din cele spuse mai sus este nevoia de a suprima gătitul zis ,,à l'anglaise", în care se folosește untul. El va fi înlocuit cu gătitul zis ,,à la grecque", în care se folosesc, în mod exclusiv, uleiurile vegetale (17).

Acest mod de a pregăti alimentele aduce cu sine și avantajul evitării încălzirii alimentelor la temperaturi care pot produce degradarea grăsimilor vegetale. Grăsimile vegetale încălzite la 200°, timp de aproximativ 20 de minute, s-au dovedit, experimental, mai aterogenetice (15). Efectul chimic al încălzirii constă în hidroliza trigliceridelor (10), fără modificarea sensibilă a cifrei de iod (5,6), fapt care a îndreptățit pe Rona și colab. (citați de 15) să atribuie efectul aterogenetic conținutului mare de acizi grași liberi.

Efectul hidrolitic asupra grăsimilor încălzite în jur de 200° este cu atît mai puternic, cu cît durata de încălzire este mai mare și la aceeași durată, cu cît mediul în care se face încălzirea este mai bogat în apă (10).

Scanned with OKEN Scanner

Se poate conclude, din acestea, că procedeul „à la grecque" este mai favorabil pentru prepararea legumelor, deoarece nu este necesară o încălzire de lungă durată la temperaturi peste 100°. Dar aceleaşi consideraţii de mai sus duc la concluzia că prăjelile clasice vor trebui eliminate din alimentaţie, din cauza că implică încălziri prelungite ale grăsimilor, chiar dacă temperatura nu va depăşi 200°, temperatură după care are loc şi desaturarea acizilor graşi polienici (6).

b) A doua consecinţă a adoptării unei alimentaţii profilactice antiaterosclerotice este nevoia de a găsi un înlocuitor pentru untul proaspăt, atît de des folosit, mai ales la masa de dimineaţă.

Unele margarine, al căror mod de preparare a fost modificat, par să poată înlocui untul proaspăt (25). Margarinele special preparate diferă de cele convenţionale prin faptul că ele conţin amestecuri de uleiuri dehidrogenate sau doar puţin hidrogenate, deci bogate în acizi graşi nesaturaţi. Noi însă am studiat această problemă pe iepurii cu ateroscleroză prin administrarea de colesterol şi am găsit că margarina romînească, preparată cu ulei de dovleac (2/5) şi ulei de floarea soarelui îşi păstrează, în parte, efectele antiateromatoase. Aceste cercetări ne-au dus la următoarele concluzii : în primul rînd, hidrogenarea uleiurilor nu suprimă întrutotul capacitatea antiateromatoasă a lor, iar în al doilea rînd alegerea uleiurilor pentru fabricarea unei anumite margarine nu este indiferentă. Uleiul de sămînţă de dovleac, împreună cu uleiul de floarea soarelui, folosite pentru fabricarea margarinei noastre, par să rămînă active, deşi sînt hidrogenate [1]. Puterea antiateromatoasă a celui de dovleac, aşa cum rezultă din experienţele noastre (18), pare să se situeze foarte aproape de cea a uleiului de germeni de porumb. Aceste concluzii sînt întărite şi de observaţiile lui Jagannathan (7) asupra efectului amestecurilor de uleiuri hidrogenate cu uleiuri nehidrogenate în prevenirea aterosclerozei la maimuţă.

Oricum ar fi, orice margarină preparată trebuie testată biologic pe animal (iepure, maimuţă etc.), pentru a se obţine siguranţa efectului antiateromatos al amestecului realizat şi, de asemenea, al inocuităţii modului de fabricare.

IV. Un ultim şi important aspect al profilaxiei dietetice a aterosclerozei este stabilirea momentului în care introducerea noului mod de alimentaţie devine necesară (3, 11, 13, 17, 21, 22, 24). Sîntem de părere că în această privinţă trebuie adoptată următoarea atitudine :

— la indivizii la care antecedentele ereditare vasculare sau diabetice sînt prezente, modul de alimentaţie profilactic va trebui introdus la o vîrstă cît mai tînără ;

— în cazurile de diabet cîştigat, regimul se va introduce din momentul descoperirii bolii ;

— la obezi, la indivizii cu labilitate vasculară, hipertensivi etc., regimul este bine să fie instituit deja de la vîrsta de 30 de ani ;

— orice individ peste 40 de ani, indiferent de sex, este de presupus că va beneficia de adoptarea unui asemenea mod de alimentare ;

[1] Numai jumătate din uleiul de floarea soarelui era hidrogenat.

Scanned with OKEN Scanner

— în sfîrşit, aşa cum s-a arătat recent, regimurile puternic hipocolesterolemiante trebuie prescrise şi urmărite de către medici special instruiţi în această direcţie. Este suficient să amintim aici concluziile recente ale FAO (1), în care s-a subliniat că regimurile cu cantităţi foarte mari de uleiuri vegetale şi de peşte duc la tulburări tisulare asemănătoare celor produse de radiaţiile ionizante.

Trebuie să se aibă în vedere, în plus, că introducerea unui nou mod de alimentaţie se izbeşte de mari dificultăţi care ţin de obiceiurile alimentare ale populaţiei într-o anumită epocă a dezvoltării sale sociale şi că ele sînt greu de învins, dar efortul merită să fie depus, ţinînd seamă că prin aceasta se poate realiza unul din principalele deziderate ale zilelor noastre, prelungirea mediei de viaţă activă a omului.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * Council of Food and Nutrition, Chicago, 11.X.1962.
2. DAYTON S., PEARCE M. L., HASHIMOTO S., PAKIER L. S., HISCOCK E., DIXON W. J. — *New Engl. J. Med.*, 1962, vol. 26, nr. 17, p. 1 017.
3. GOLDSMITH G. A. — *J. Amer. med. Ass.*, 1961, vol. 176, nr. 9, p. 783—790.
4. GRANIE F. — *J. Nutrition*, 1962, vol. 76, nr. 3, p. 255—264.
5. HEUPKE W. — *Münch. med. Wschr.*, 1962, vol. 104, nr. 19, p. 910.
6. HEUPKE W. — *Münch. med. Wschr.*, 1961, vol. 103, nr. 4, p. 223—227.
7. JAGANNATHAN S. N. — *Nutrition*, 1962, vol. 77, nr. 3, p. 317—322 şi 323—331.
8. JOLIFFE N., MASLANSKY F., RUDENSEY F., SIMON M., FAULKNER A. — *Circulation*, 1961, vol. 24, nr. 6, p. 1 415.
9. KEYS A., ANDERSON J. T., GRANDE F. — *Proc. Soc. exp. Biol.* (*N. Y.*), 1958, vol. 98, p. 387 —391.
10. KRITCHEVSKY D., TEPPER S. A., LANGAN J. — *J. Nutrition*, 1962, vol. 77, nr. 1, p. 127—130.
11. HEDVINA M., LUKSTASTIK R. — *Z. ges. inn. Med.*, 1961, vol. 16, nr. 23 p. 1 028—1 034.
12. MALMROS H., WIGAND G. — *Bull. schweiz Akad. med. Wiss*,. 1957, vol. 13, p. 315.
13. MALMROS H., WIGAND G. — *Lancet*, 1957, nr. 6, p. 1—7.
14. MOUQUIN M. — *Rev. franç. Geront.*, 1958, iunie, p. 235—238.
15. NISHIDA T., TAKEWAKA F., KUMMEROW F. A. — *Circulat. Res.*, 1958, nr. 6, p. 194.
16. NOELLE H. — *Münch. med. Wschr.*, 1962, vol. 104, nr. 24, p. 1 134—1 137.
17. PAVEL I., CÎMPEANU S., MIHALACHE N., VIŞINESCU R. — Premises pour la prophylaxie alimentaire de l'athérosclérose, U.S.S.M., Bucureşti, Secţia nutriţie şi dietetică, iunie, 1962.
18. PAVEL I., CHIŞIU N., CEAUŞI GH., TĂNĂSESCU N. — Action des graisses végétales sur l'athérosclerose expérimentale, U.S.S.M., Bucureşti, Secţia nutriţie şi dietetică, iunie, 1962.
19. PLESKOV A. M. A. — *Klin. Med.*, 1962, vol. 40, p. 126—130.
20. SANDRU COSTACHE C. — Alimentele şi analiza lor chimică, Ed. medicală, Bucureşti, 1957.
21. SCHETTLER G. — *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.*, 1957, nr. 13, p. 301.
22. SCHRALE B., BIEGLER R., BOHLER E. — *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.*, 1959, vol. 89, p. 117.
23. SPIRT J., DAVIDENKOWA I. M., SEVRIUGINA A. I. — *Z. ges. inn. Med.*, 1962, vol. 17, nr. 10, p. 431—436.
24. * * * — The Regulation of Dietary Fat., Council of Food and Nutrition, *J. Amer. med. Ass.*, 1962, vol. 181, nr. 5, p. 411.
25. * * * — Composition of Certain Margarinea, Council of Food and Nutrition, *J. Amer. med. Ass.*, 1962, vol. 179, nr. 9.

Scanned with OKEN Scanner

REZUMAT

Folosirea anumitor grăsimi vegetale în alimentaţie are un rol de încetinire a apariţiei manifestărilor morfologice şi clinice ale ateromatozei.

În experienţele pe ateroscleroza iepurelui provocată de administrarea prelungită de colesterol s-a obţinut un efect protejant atît cu uleiuri bogate în acid oleic şi linoleic, cît şi cu margarină formată din 2/5 ulei de dovleac, mai sărac în aceşti acizi, asociat cu ulei de floarea soarelui.

Untul şi uleiul de cocos cresc colesterolemia, în timp ce uleiul de porumb şi grăsimea de balenă o scad.

Autorii cred că nu trebuie excluse grăsimile animale din alimentaţie, căci cercetări recente arată că excluderea completă a grăsimilor animale produce leziuni analoge cu cele cauzate de radiaţiile ionizante.

Pentru profilaxia aterosclerozei se recomandă gătitul *à la grecque*, în care se folosesc exclusiv uleiuri vegetale şi aduce cu sine şi avantajul evitării încălzirii alimentelor la temperaturi care pot produce degradarea grăsimilor vegetale.

O altă consecinţă a adoptării unei alimentaţii profilactice antiaterosclerotice este nevoia de a găsi un înlocuitor pentru untul proaspăt. Autorii propun margarina, care însă trebuie preparată cu ulei de dovleac 2/5 şi ulei de floarea soarelui. Puterea antiateromatoasă a uleiului de dovleac pare să se situeze foarte aproape de cea a uleiului de germen de porumb.

În ultimul punct, autorii stabilesc momentul în care devine necesară introducerea noului mod de alimentaţie.

РЕЗЮМЕ

Использование различных растительных жиров в пище ведет к замедлению возникновения морфологических и клинических проявлений атероматоза.

В опытах связанных с атеросклерозом кролика, вызванным продолжительным введением холестерина, был получен защитный эффект как при применении растительных масел богатых масляной и линолеиновой кислотами, так и с маргарином, состоящим из 2/5 тыквенного масла, более бедного этими кислотами, ассоциированного с подсолнечным маслом.

Сливочное и кокосовое масло увеличивают холестеринемию, в то время как кукурузное масло и китовый жир снижают ее.

Авторы полагают, что из питания не следует исключать животные жиры, так как новейшие исследования показывают, что полное исключение животных жиров вызывает поражения аналогичные поражениями, являющимися следствием ионизирующих облучений.

Для профилактики атеросклероза рекомендуется метод греческой кухни, в которой применяются исключительно растительные масла, причем таким образом достигается преимущество нагревания пищи до температур, не достигающих уровня, при котором происходит разложение растительных жиров.

Другая концепция применения профилактического противоатеросклеротического питания основана на необходимости найти заменитель свежего сливочного масла. Авторы предлагают маргарин, который, однако, должен быть приготовлен из 2/5 частей тыквенного масла и из подсолнечного масла. Повидимому, противоатеросклеротическая способность тыквенного масла весьма приближается к этому свойству кукурузного масла.

В отношени последнего пункта авторы устанавливают момент, когда необходимо переменить режим питания.

ABSTRACT

Vegetal oils introduced in the diet slow down the onset of the morphologic and clinical manifestations of atheromatosis.

In experiments in which atheromatosis was induced in rabbits by prolonged administration of cholesterol, protective effects were obtained both with oils rich in oleic and linoleic acids and with margarine made of two fifths pumpkin oil, with a lower content in these acids, associated to sunflower oil.

Butter and cocoanut oil increase cholesterolemia, whereas maize oil and whale blubber lower it.

Scanned with OKEN Scanner

The authors believe that animal fats should not be excluded from the food, recent investigations having shown that complete elimination of animal fats produces lesions analogous to those caused by ionizing radiations.

For the prevention of atherosclerosis it is recommended to cook „à la grecque", with vegetal oils alone ; moreover the food need not be heated to temperatures that bring about degradation of these oils.

Another consequence of adopting a prophylactic antiatherosclerosis alimentation is the necessity of substituting fresh butter b r something else. The authors propose margarine which must be prepared with two fifths pumpkin oil and sunflower oil. The antiatheromatous potential of pumpkin oil is situated very close to that of maize germ oil.

Finally, the authors establish the moment in which it becomes necessary to introduce this mode of alimentation.

RESUMÉ

L'utilisation de certaines graisses végétales dans l'alimentation a le rôle de ralentir l'apparition des manifestations morphologiques et cliniques de l'athéromatose.

Dans les expériences concernant l'athérosclérose du lapin provoquée par l'administration prolongée de cholestérol on a obtenu un effet protecteur aussi bien à l'aide d'huiles riches en acide oléique et binoléique, qu'à l'aide de margarine formée de 2/5 huile de courge, plus pauvre en ces acides, associée à l'huile d'hélianthe.

Le beurre et l'huile de cacao augmentent la cholestérolémie, tandis que l'huile de maïs t la graisse de baleine la diminuent.

Les auteurs considèrent que les graisses animales ne doivent pas être exclues de l'alimentation, car des recherches récentes montrent que l'exclusion complète des graisses animales donne lieu à des lésions analogues à celles causées par les radiations ionisantes.

Pour la prophylaxie de l'athérosclérose on recommande la préparation des mets „à la grecque", système dans lequel on utilise exclusivement des huiles végétales et qui présente aussi l'avantage d'éviter le réchauffement des aliments à des temperatures pouvant produire la dégradation des graisses végétales.

Une autre conséquence de l'adoption d'une alimentation prophylactique anti-athérosclérotique est la nécessité de trouver un substituant pour le beurre frais. Les auteurs proposent la margarine, qui doit toutefois être préparée avec de l'huile de courge 2/5 et de l'huile d'hélianthe. Le pouvoir anti-athéromateux de l'huile de courge paraît être très rapproché de celui de l'huile de germes de maïs.

Comme dernier point, les auteurs établissent le moment quand l'introduction du nouveau mode d'alimentation devient nécessaire.

Scanned with OKEN Scanner

CONTRIBUȚII LA STUDIUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA BĂTRÎNII CU SINDROAME TIROIDIENE ȘI CORTICO-SUPRARENALE

Conf. *MARCELLA PITIȘ*, dr. *T. SPANDONIDE*, chim. *VIORICA CHIVU* *

Raporturile dintre hormoni și hipertensiunea arterială trebuie privite sub două aspecte : rolul hormonilor în producerea hipertensiunii și rolul lor în hipertensiunea produsă de factorii nehormonali. Aceste aspecte preocupă deopotrivă pe endocrinologi și cardiologi, în ultimii ani adunîndu-se un număr important de lucrări în aceste probleme. Dacă acțiunea hipertensivă a unor hormoni este demonstrată — deși mecanismele de acțiune sînt încă fragmentar cunoscute — intervenția hormonilor în hipertensiunea produsă prin alți factori este departe de a fi lămurită. Dificultățile de cercetare sînt datorite, pe de o parte, acțiunii complexe a hormonilor, iar pe de altă parte, etio-patogeniei complexe a hipertensiunii arteriale.

În cercetările noastre asupra raportului dintre patologia endocrină și hipertensiunea arterială ne-am limitat — într-o primă etapă — la aspectul hipertensiunii de vîrstă, mai net conturată în unele endocrinopatii majore ; tiroidiene, mai frecvente și cortico-suprarenale, mai demonstrative. Hipertensiunea este una dintre afecțiunile cele mai frecvente ale vîrstnicilor și după observațiile lui Bell este cauza morții în 13 % dintre cazurile peste 50 ani. Hipertensiunea vîrstnicilor este deseori asociată atero- și arteriosclerozei, care poate precede hipertensiunea sau poate fi secundară acesteia. În ultimul caz, prin pierderea elasticității aortei și a vaselor mari, care au rol de *Windkessel*, se produce hipertensiunea arterială secundară, considerată fiziologică și caracterizată prin presiunea sistolică mult crescută și presiunea diastolică normală.

Observațiile noastre au fost făcute pe 1 074 de cazuri peste vîrsta de 50 ani, internate între 1952 și 1962 în Institutul de endocrinologie. Dintre acestea, 615 cu patologie tiroidiană (451 hipertiroidieni, 164 hipo-

* Institutul de endocrinologie „C. I. Parhon", București.

tiroidieni), 192 cu patologie cortico-suprarenală (26 hipercortico-suprarenali, 166 hipocortico-suprarenali) şi 267 martori (fără patologie endocrină). În mod intenţionat au fost aleşi martorii ca hipertensivi şi normotensivi. Dintre aceste cazuri, numai o parte (207 cazuri) au fost investigate

Repartiţia pe vîrste a endocrinopaţilor şi martorilor

Vîrsta	Tiroidieni				Corticosuprarenali				Martori	
	Hipertiroid.		Hipotiroid		Hipercsr		Hipocsr			
Ani	Hipertonici	Normo	Hipertonici	Normo	Hipertonici	Normo	Hipertonici	Normo	Hipertonici	Normo
50—60	93	248	36	82	10	9	0	134	140	47
60—70	37	63	16	23	4	0	0	26	55	13
>70	4	6	4	3	0	0	0	6	8	4
Total	134	317	56	108	14	9	0	166	203	64

amănunţit ; în rest, observaţiile au fost utilizate numai pentru unele aspecte statistice.

Frecvenţa hipertensiunii arteriale (neselecţionate) a fost de 75% în lotul martorilor, de 29,9% la hipertiroidieni, de 34% la hipotiroidieni, 0% la insuficienţii cortico-suprarenali. Cazurile cu sindroame cortico-suprarenale hiperfuncţionale fiind puţine numeric nu pot fi comparate statistic. Este totuşi de remarcat incidenţa mică a hipercortico-suprarenalismului faţă de celelalte endocrinopatii (58% hipertiroidieni, 20,3% hipotiroidieni, 20,5% hipocortico-suprarenali, 3,2% hipercortico-suprarenali), ceea ce ar sugera o durată de viaţă mai mică în această afecţiune. Procentele pe decenii de vîrstă nu pot fi comparate, avînd în vedere că loturile cu vîrste înaintate au fost mai mici.

Sindroame tiroidiene

Din grupul hipertiroidienilor au fost investigaţi mai amănunţit un număr de 71 de cazuri (51 de femei şi 20 de bărbaţi), iar din grupul hipotiroidienilor, 48 de cazuri (41 de femei şi 7 bărbaţi). Aceste cazuri au fost internate în ultimii 2 ani. Repartiţia pe grupe de vîrstă a fost următoarea :

Vîrsta	Total	Hipertiroidie		Hipotiroidie		
Ani		Femei	Bărbaţi	Total	Femei	Bărbaţi
50—60	44	31	13	31	25	6
60—70	25	18	7	13	12	1
>70	2	2	—	4	4	—

Scanned with OKEN Scanner

a) Sindroamele hipertiroidiene au cuprins cazuri de hipertiroidism şi sindrom Basedow. Diagnosticul clinic a fost completat cu examenele obişnuite de laborator (metabolismul bazal cu sau fără probe funcţionale, iodemie (PBI), radioiodocaptare etc.). Examenele de laborator nu au dat totdeauna rezultate convergente, dar în toate cazurile au fost pozitive, cel puţin 2 dintre cele 3 probe majore (iodemie, radio-iodocaptare, metabolism bazal). Rezultatele cele mai inconstante au fost date de iodemie şi aceasta poate fi datorită unor particularităţi ale metabolismului iodului la vîrstnici. Metabolismul crescut a fost întîlnit la 93% dintre cazuri, radio-iodocaptarea în 75,4%, iodemia în 57,7%. (Un studiu amănunţit asupra particularităţilor hipertiroidismului la vîrstnici a fost prezentat în acest an la Simpozionul din Sibiu).

Examenul cardio-vascular. Tahicardia a fost în general moderată şi aceasta este explicată prin scăderea frecvenţei pulsului în raport cu vîrsta, ritmul/min. corespunzînd frecvenţei de 120/min., la adulţi.

Hipertensiunea arterială a fost întîlnită în 29 din 71 de cazuri, proporţia fiind de 40,8%; din 19 cazuri în care s-a putut stabili debutul tensiunii în raport cu al endocrinopatiei, în 8 hipertensiunea era anterioară hipertiroidiei, în 4 dintre acestea avînd caracter ereditar—în restul de 11 cazuri hipertensiunea era secundară hipertiroidiei. În 23 din cele 29 de cazuri era crescută numai presiunea sistolică, în 6 fiind o creştere sistolo-diastolică.

Arteriopiezograma a arătat scleroză incipientă în 9 din 47 de cazuri explorate; în lotul hipertensiv au fost 6 cazuri, iar în lotul normotensiv 3 cazuri cu piezogramă de tipul al III-lea.

EKG a prezentat alterări în 30 de cazuri din 70 explorate; alterări de ritm în 14 cazuri, asociate cu alterări metabolice în 15 cazuri. În raport cu prezenţa hipertensiunii, apar unele diferenţe în frecvenţa modificărilor de ritm, frecvenţa alterărilor metabolice fiind similară. Astfel, în grupul hipertensivilor (28 de cazuri cu EKG efectuate), modificările se întîlnesc în 16 cazuri; în 9 numai tulburări de ritm; în 7 asociate cu alterări metabolice. În grupul normotensivilor, modificările apar în 14 cazuri din 36 cu EKG: modificări numai de ritm în 5 cazuri; cu tulburări metabolice, în 9 dintre cazuri.

Examenul cardio-vascular nu a dus la scoaterea în evidenţă a unor deosebiri semnificative în raport cu sexul sau decadele de vîrstă. loturile fiind prea mici pentru a fi prelucrate statistic.

În concluzie, frecvenţa hipertensiunii la vîrstnicii hipertiroidieni nu apare deosebită de a adulţilor şi păstrează caracterele întîlnite în această endocrinopatie, fiind predominant sistolică. Atît în cazurile cu hipertensiuni anterioare, cît şi în cele secundare apariţiei sindromului endocrin, arteriopiezograma arată modificări într-un număr redus de cazuri — şi acestea incipiente — de tipurile al II-lea-al III-lea. Există uşoară tendinţă la creşterea incidenţei în lotul hipertensivilor. Alterările miocardice apar independente de hipertensiune sau de modificările vasculare (incidenţa fiind mare şi frecvenţa egală în ambele loturi) şi traduc probabil leziunea metabolică, determinată de acţiunea hormonului tiroidian.

b) Sindroamele hipotiroidiene au fost investigate prin aceleaşi metode, diagnosticul clinic fiind completat cu examene de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

Mai concludente au fost : cercetarea iodemiei (PBI) şi radio-iodocaptării, prima scăzută în 97,2% dintre cazuri, ultima în 93,3%, metabolismul bazal fiind scăzut numai în 63% dintre cazuri, iar în rest, în limitele normalului (probabil în raport şi cu condiţiile tehnice).

Creşterea tensiunii arteriale a fost întîlnită în 16 dintre cele 48 de cazuri. Din 9 cazuri în care s-a putut stabili debutul, în 3 era anterioară apariţiei primelor simptome de hipotiroidie; în 7 cazuri, hipertensiunea avea caracter ereditar. În 2/3 din cazuri, creşterea era sistolo-diastolică, în rest, presiunea diastolică era normală.

Arteriopiezograma a arătat modificări în 25 din 39 de cazuri explorate, între care 9 cazuri cu modificări de tipurile al IV-lea şi al V-lea. Nu au fost deosebiri semnificative între grupul hiper- şi normotensiv.

EKG a fost modificată în 27 din 48 de cazuri, dintre acestea 23 fiind alterări metabolice. Nu au existat deosebiri semnificative între grupurile hiper- şi normotensivilor.

Nici în acest lot nu au apărut modificări semnificative în raport cu sexul şi decadele de vîrstă.

În concluzie, la hipotiroidieni, hipertensiunea apare într-un număr redus faţă de hipertiroidieni, deşi alterările vasculare au frecvenţă mult mai mare. Lipsa hipertensiunii poate fi datorită şi scăderii debitului cardiac, în multe cazuri, aceasta apărînd la instituirea tratamentului tiroidian. Frecvenţa alterărilor metabolice miocardice poate fi datorită atît leziunilor vasculare, cît şi tulburărilor metabolice produse de insuficienţa hormonilor tiroidieni.

Sindroamele cortico-suprarenale

a) Grupul cu sindroame cortico-suprarenale hiperfuncţionale fiind redus, datele n-au putut fi prelucrate statistic. În majoritate, vîrstele au fost între 50 şi 60 de ani, din cele 25 de cazuri numai 5 depăşind această vîrstă. Diagnosticul clinic a fost completat cu examene de laborator, biochimice şi hormonale. În 2 cazuri, 17-cetogenii (metoda Norimbersky) şi în 5 cazuri 17-cetosteroizii au fost normali, în rest, valorile fiind crescute.

Tensiunea arterială a fost crescută în toate cazurile cercetate. Din 10 cazuri, în care s-a putut stabili debutul, în 2 cazuri hipertensiunea era anterioară instalării hiperfuncţiei cortico-suprarenale; în 6 cazuri exista hipertensiune la ascendenţi. În marea majoritate, tensiunea era sistolico-diastolică, numai în 7 cazuri fiind predominant sistolică.

Într-un număr mai mic de cazuri, în care examenul cardio-vascular a fost mai sistematic cercetat, modificări ale arterio-piezogramei au fost întîlnite în 7 din 8 cazuri (în 3 de tipurile al II-lea şi al III-lea, în 4 de tipurile al IV-lea şi al V-lea), iar în 5 din 12 cazuri exista angiopatie arterio-sclerotică (alterări retiniene şi renale). În aceste cazuri s-au găsit şi modificări ale EKG.

b) Din grupul cu sindrom cortico-suprarenal hipofuncţional, diagnosticul clinic a fost confirmat prin examene complexe de laborator, asociate cu probele dinamice cunoscute. Tensiunea arterială a fost scăzută în toate cazurile; menţionăm că în statistica Institutului există un procent de addisonieni hipertensivi, dar aceştia au vîrsta sub 50 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul cardio-vascular amănunțit a fost făcut în 10 cazuri internate în ultimii 2 ani. Cu excepția unui caz, arteriopiezograma și EKG au fost normale. În singurul caz cu alterări EKG și piezograma de tipurile al II-lea și al III-lea exista hipertensiune la ascendenți. În acest caz nu s-a putut stabili starea cardio-vasculară înaintea apariției insuficienței cortico-suprarenale; este probabil ca această insuficiență să fi oprit sau să fi modificat evoluția unei hipertensiuni cu caracter ereditar.

Cu toate că lotul cortico-suprarenalilor investigați a fost mic, rolul steroizilor cortico-suprarenali în organizarea vasculopatiei arteriosclerotică apare evident. Această acțiune a fost de altfel demonstrată și la adult; ceea ce merită subliniat este acțiunea în raport cu vîrsta, excesul agravînd evoluția vasculopatiei, insuficiența corticosteroidă oprind sau încetinind evoluția acestor procese degenerative.

Din grupul martorilor normoendocrini a fost studiat mai amănunțit un grup selecționat de 46 de hipertensivi — forme necomplicate — și 45 de normotensivi.

La grupul de hipertensivi, în 11 cazuri, hipertensiunea avea un caracter ereditar net; în celelalte, antecedentele n-au putut fi stabilite riguros. Într-unul din cazuri existau antecedente renale. În 27 din 46 de cazuri, hipertensiunea era sistolică-diastolică; în rest, tensiunea sistolică era crescută, iar tensiunea diastolică normală. Creșterea tensiunii diastolice apare mai net o dată cu înaintarea în vîrstă (între 50 și 60 de ani la 10 din 20 de cazuri; între 60 și 70 de ani la 12 din 18 cazuri; peste 70 de ani la 5 din 7 cazuri).

Arteriopiezograma a fost înregistrată în 21 din 46 de cazuri, dintre care 15 de tipurile al III-lea și al V-lea. În 11 dintre cele 46 de cazuri existau alterări vasculare, de tip arteriosclerotic (retiniene și renale); EKG a fost alterată în 17 din 44 de cazuri explorate (în 4 cazuri tulburări de ritm, în 13 cazuri, tulburări metabolice). Modificările arteriopiezografice, EKG, retiniene, renale n-au avut incidență deosebită la 50—60 de ani și 60—70 de ani, procentele fiind ridicate la cei peste 70 de ani.

Este de remarcat că în hipertensiunile de vîrstă, necomplicate, leziunile vasculare sînt relativ moderate, chiar la vîrste înaintate, și nu corespund procentului dat de alți autori.

În grupul normotensivilor, arteriopiezograma a fost modificată în 9 din 19 cazuri explorate, din care numai 2 de tipurile al IV-lea și al V-lea, în 3 din cele 45 de cazuri existînd angiopatie de tip arteriosclerotic (alterări retiniene și renale). EKG a fost modificată în 15 din 30 de cazuri explorate (5 cazuri cu tulburări de ritm și 10 cu tulburări metabolice).

În grupul normotensivilor, alterările cardio-vasculare apar de același sens cu al celor din grupul hipertensivilor, diferența fiind mai netă la vîrstele sub 70 de ani și mai redusă peste această vîrstă.

Discuții

Rolul hormonilor în hipertensiunea arterială a fost limitat la cel etiologic. În schema lui Sarre, hormonii sînt trecuți printre factorii etiologici și reprezentați numai de steroizii cortico-suprarenali și catecolici. Acțiunea hormonilor este redusă la efectul de constricție arteriolară,

Scanned with OKEN Scanner

considerat esențial în stadiul precoce al hipertensiunii, hormonii catecolici acționînd prin intermediul receptorilor α (vasoconstrictori), corticosteroizii prin modificarea gradientului concentrației Na extra- și intracelular și — într-o oarecare măsură — prin potențarea acțiunii presoare a catecolilor. La acestea s-ar putea adăuga hipertensiunea sistolică din hipertiroidii, produsă prin creșterea debitului cardiac.

Cercetări mai recente arată că secreția unor hormoni cu acțiune hipertensivă de tipul aldosteronei poate fi produsă secundar în cursul hipertensiunii, în special în formele maligne cu interesare renală primară sau secundară. Experimental, hipersecreția aldosteronică a fost produsă prin stenoza unilaterală a arterei renale (Laidlow și colab., Laragh și colab.). Se insistă în mod deosebit asupra reninei și angiotensinei II, care stimulează secreția aldosteronei, ca și a altor steroizi cortico-suprarenali. Ipoteza susținută de Gross că renina ar fi un factor de reglare în interacțiunea sistem cortico-suprarenal/bilanț sodic nu este confirmată, după Wright, nefiind demonstrat un exces de renină în hiperaldosteronismul secundar pierderii de Na. Oricum, hipersecreția aldosteronei apare nu numai ca o cauză a hipertensiunii, dar și ca un efect al hipertensiunii maligne.

Acțiunile hormonilor nu pot fi limitate la studiul funcțional al hipertensiunii, prin acțiunile lor metabolice complexe, ei putînd interveni în organizarea hipertensiunii, influențîndu-i astfel evoluția. Este cunoscută evoluția malignă a hipertensiunii din boala Cushing. Într-un studiu pe 50 de cazuri, cu sindrom Cushing (din care 21 tumorale), Soffer și colab. semnalează prezența hipertensiunii în 44 de cazuri, dintre care 17 aveau hipertrofie cardiacă, 17 alterări miocardice — evidențiate prin EKG — 25 alterări de fund de ochi, 2 accidente cardiace și 2 cerebrale. Dacă avem în vedere evoluția scurtă a sindromului (în medie 1—2 ani în formele tumorale și 3 ani în cele netumorale), instalarea rapidă a leziunilor vasculare sugerează mai puțin o consecință a hipertensiunii de cît a unei tulburări metabolice concomitente.

Leziuni vasculare, de tipul atero- și arteriosclerozei, însoțite sau nu de hipertensiune arterială, se întîlnesc în majoritatea sindroamelor endocrine însoțite de modificări metabolice severe: hiperpituitarism, hipoinsulinism, hipotiroidie. În acest din urmă caz, lipsa hipertensiunii este datorită debitului cardiac redus, iar instalarea ei se poate produce în timpul tratamentului tiroidian. Toate aceste observații arată că o tulburare hormonală poate interveni în stadiul de organizare a unei hipertensiuni, indiferent dacă este produsă sau independentă de afecțiunea endocrină. Prin intervenția în acest stadiu, hormonii ar putea accelera sau — din contra — întîrzia evoluția vasculopatiilor de vîrstă, hipercorticismul ca și hipotiroidia fiind factori favorizanți în apariția și evoluția leziunilor vasculare de tipul arteriosclerozei. Insuficiența cortico-suprarenală, ca și hipertiroidismul par să împiedice apariția sau evoluția leziunilor degenerative.

În concluzie, cercetarea aparatului cardio-vascular la vîrstnicii cu patologia tiroidiană și cortico-suprarenală aduce în discuție unele probleme de deosebit interes teoretic și practic. Hormonii intervin în evoluția vasculopatiilor de vîrstă, de tipul arteriosclerozei nu numai ca

Scanned with OKEN Scanner

factori agravanți, ci și ca factori protectori, care pot împiedica sau încetini apariția sau evoluția leziunilor.

În măsura în care afectarea aparatului cardio-vascular contribuie la îmbătrînirea precipitată a organismului, unii hormoni ar putea interveni în involuția patologică de vîrstă, prin acest mecanism.

BIBLIOGRAFIE

ASK-UPMARK ERIK — Hypertension et artériosclérose, *Méd. et Hyg.* (*Genève*) 1961, nr. 494, p. 202.

BARTLER E. C., CASPER A. G. D., DELEA C. S., SLATER D. H. — On the role of the kidney in control of adrenal steroid production, *Metabolism*, 1961 vol. X, nr. 11 p. 1 006.

BOYD C. S., OLIVER M. E. — Thyroid hormones and plasma lipoids, *Brit. med* Bull. 1960, vol. 16, p. 2.

DUNCAN G. — Diseases of Metabolism. Philadelphia și Londra. 1959.

LAIDLAW J. C., JENDT E. R., GORNALL A. G. — Hypertension caused by renal artery occlusion simulating primary aldosteronism, *Metabolism*, 1960, nr. 7, p. 612.

LARAGH J. H. și colab. (citat de Mills J. M.) — Aldosteronic secretion in man, *Brit. med. Bull.*, vol. 18, 1962, nr. 2, p. 170.

MIASNIKOV L. A., PIATENKO V. I. — Tireotoxicoz i ateroscleroz, *Ter. Arh.* 1962, nr. 4, p. 46.

PITIȘ MARCELLA, SPANDONIDE T., CIOVÎRNACHE A., DINULESCU ELENA — Cercetări asupra hipertiroidiei la bătrîni, *Stud. Cercet. Endocr.*, 1963, vol. XIV, nr. 3 (sub tipar).

SARRE HANS — Aperçus sur la pathogénèse de l'hypertension, *Méd. et Hyg.*, 1961, nr. 494, p. 199.

SOFFER L. J., IANNACONE A., GABRILOVE J. L. — Cushing's syndrome. A study of fifty patients. *Amer. J. Med.*, 1961, vol. XXX, nr. 1, p. 129.

STEPANOV S. A. — Morfologhiceskie i ghistohimiceskie izmeneniia scitovidnoi klezî pri ateroscleroze i ghipertomiceskoi bolezni, *Probl. Endokr. Gormonoter*, 1962, nr. 3, p 58.

REZUMAT

Autorii au studiat unele modificări ale aparatului cardio-vascular la vîrstnici între 50 și 75 de ani, cu patologie endocrină. Lucrarea a cuprins 1 074 de cazuri explorate pentru unele aspecte statistice, și 207 cazuri cercetate în mod amănunțit.

Rezultatele au arătat rolul important al hormonilor tiroidieni și suprarenali în evoluția vasculopatiilor în raport cu vîrsta. Hipercorticosuprarenalismul metabolic, cît și hipotiroidismul se prezintă ca factori favorizanți în apariția leziunilor vasculare și agravanți în evoluția lor, pe cînd hipocorticosuprarenalismul și hipertiroidismul împiedică apariția și încetinesc evoluția acestor procese. Aceste date aduc în discuție unele probleme de interes teoretic și practic, hormonii intervenind în evoluția vasculopatiilor nu numai ca factori agravanți dar și ca factori protectori.

În măsura în care afectarea aparatului cardiovascular contribuie la involuția precipitată a organismului, unii hormoni ar putea interveni la îmbătrînirea patologică și prin acest mecanism.

РЕЗЮМЕ

Авторы исследовали ряд изменений сердечно-сосудистого аппарата у пожилых лиц в возрасте 50—75 лет с эндокринной патологией. Работа охватила 1074 исследованных случая в связи с рядом статистических вопросов и 207 случаев, подвергнутых подробному исследованию.

Результаты показали важную роль тиреоидных и надпочечниковых гормонов в эволюции васкулопатий в зависимости от возраста. Обменный гиперкортикосуперренализм, как и гипотиреоидизм являются факторами способствующими возникновению сосудистых поражений, отягощая их эволюцию, в то время как гипокортикосупраренализм и гипертиреоидизм препятствуют возникновению и тормозят развитие этих процессов. Эти данные ставят на обсуждение ряд теоретических и практических вопросов, поскольку гормоны участвуют в эволюции васкулопатий не только как осложняющий, но и как защитный фактор.

Scanned with OKEN Scanner

В той мере, в которой поражение сердечно-сосудистого аппарата содействует ускоренной инволюции организма, некоторые гормоны, по-видимому, могут участвовать в патологическом постарении также посредством этого механизма.

ABSTRACT

Investigations were carried out on certain alterations of the cardiovascular system in the 50—75 years age group, with an endocrine pathology. A number of 1074 cases were studied from the statistical viewpoint and 207 cases were investigated in detail.

The results point to the important role of the thyroid and suprarenal hormones in the evolution of vasculopathies, in terms of age. Metabolic hypercorticosuprarenalism and hypothyroidism are both factors that favour the appearance and aggravation of vascular lesions, whereas hypocorticosuprarenalism and hyperthyroidism prevent the onset and slow down the evolution of these processes. These findings raise questions of theoretical and practical interest, the hormones interfering in the evolution of vasculopathies not only as aggravating but also as protecting factors.

To the extent in which affection of the cardiovascular system contributes to precipitated involution of the organism, certain hormones may be assumed to act in pathologic aging also by this mechanism.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié certaines modifications de l'appareil cardio-vasculaire chez des personnes agées de 50—75 ans, présentant une pathologie endocrine. Le travail a inclus 1074 cas explorés pour certains aspects statistiques et 207 cas minutieusement étudiés.

Les résultats ont mis en évidence le rôle important des hormones thyroidiennes et surrénales dans l'évolution des affections vasculaires par rapport à l'âge. L'hypercortico-surrénalisme méthabolique, ainsi que l'hypothyroïdisme se présentent comme des facteurs favorisants de l'apparition des lésions vasculaires et aggravants de leur évolution, tandis que l'hypocortico-surrénalisme et l'hyperthyroïdisme empêchent et ralentissent l'évolution de ce processus. Ces données mettent en discussion certains problèmes intéressants du point de vue théorique et pratique, étant donné que les hormones interviennent dans l'évolution des affections vasculaires non seulement comme facteurs aggravants, mais aussi comme facteurs protecteurs.

Dans la mesure dans laquelle l'affection de l'appareil cardio-vasculaire contribue à l'involution précipitée de l'organisme, certaines hormones pourraient intervenir dans le vieillissement pathologique aussi par ce mécanisme.

Scanned with OKEN Scanner

STUDII ASUPRA PROFILAXIEI BOLII SOKOLSKI-BOUILLAUD

I. STOIA, doctor în științe medicale *

Boala Sokolski-Bouillaud este cea mai frecventă cauză a bolii cardiace organice sub vîrsta de 40 de ani; după Nesterov este una dintre principalele cauze ale mortalității la copii și adulți. Vulnerabilitatea inimii este mult mai mare la copii decît la adulți, — reumocardita provocată de boala Sokolski-Bouillaud evoluînd în 85% din cazuri la copii.

Boala aceasta deci reprezintă un mare pericol pentru tineret, iar lupta contra ei are o mare importanță morală și social-economică. O parte esențială a luptei o formează prevenirea și profilaxia bolii. Frecvența bolii nu a scăzut în ultimii ani, dar caracterul ei s-a modificat, luînd o formă latentă, mascată.

De multe ori nu putem distinge o infecție streptococică de cea virotică; la posibilitatea izbucnirii bolii Sokolski-Bouillaud trebuie gîndit și luate măsuri preventive, în cazul unei scarlatine, unei faringite și amigdalite, asociate cu adenopatie, febră, leucocitoză și cu hemocultură pozitivă; de asemenea în cazul unei complicații a infecției streptococice, cum ar fi otita, mastoidita, erizipelul sau în cazul unei infecții a căilor respiratorii la persoane care trăiesc sau sînt în contact intim cu indivizii suferinzi de o boală streptococică.

Diagnosticul precoce și un tratament prompt sînt de o importanță covîrșitoare în boala Sokolski-Bouillaud. Perioada de incubație variază, dar se poate să fie numai de 24 de ore.

Zaleski din Novosibirsk a reușit să cultive din sînge, inimă, rinichi și splina bolnavilor cu boala Sokolski-Bouillaud virusul R; la iepurii infectați cu virusul R și omorîți 9 luni mai tîrziu s-a constatat în inimă leziuni caracteristice ca în boala Sokolski-Bouillaud. Vinning și Wilson au studiat tulburările intestinale la copii cu boala Sokolski-Bouillaud, găsind chiar în stadiul prereumatic cantități mari de mucină în intestin, ajungînd la concluzia că poate fi unul din factorii predispozanți în această boală.

* Centrul metodologic republican de reumatologie București (director *I. STOIA*).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a preciza diagnosticul trebuie făcut ASLO; totuşi, la copiii mici de la 5 la 12 ani, în 63% ASLO este sub 100 u. şi variază cu vîrsta biologică a bolnavului şi cu poziţia geografică. La copii cu o infecţie a căilor respiratorii superioare şi ASLO mărit suspectăm o angină streptococică. Angina streptococică nu are semne funcţionale particulare, nici un debut patogenetic specific; în 82% găsim leucocitoză, dar o găsim şi în 80% la cei cu angina nestreptococică. Streptococul hemolitic există destul de frecvent şi pe amigdalele persoanelor sănătcase sau la o angină banală. Este foarte dificil de pus un diagnostic precoce, la timp, de angină provocată de streptococul hemolitic β din grupa A; totuşi, diagnosticul precoce are aici o importanţă deosebită pentru prevenirea bolii Sokolski-Bouillaud şi a unei eventuale cardite. Examenul frotiului din gît ne precizează diagnosticul în cazurile cele mai bune abia după 4 zile; în cazurile dificile abia după 2—3 săptămîni. Copiii sub 4 ani, care au căpătat o infecţie streptococică fac rinite sau rinofaringite; copiii mai mari fac amigdalite sau angine. La copii, în primii 3 ani de viaţă, infecţiile streptococice sînt foarte frecvente, dar evoluează lent, fără febră, ca o rinită prelungită pînă la cîteva săptămîni, care frecvent se transformă în otită supurativă. La ei, imunitatea faţă de streptococul hemolitic este slabă sau inexistentă; la adulţi există şi cu vîrsta se măreşte. Adulţii fac rar infecţii streptococice ale căilor respiratorii superioare.

Pericolul îmbolnăvirii de boala Sokolski-Bouillaud persistă atîta timp, cît este individul purtător de streptococi hemolitici A.

La bolnavii cu boala Sokolski-Bouillaud, nivelul transaminazei oxalice şi dehidrogenazei lactice crescute în ser ar pleda pentru cardita reumatismală. Bolnavii cu boala Sokolski-Bouillaud şi reumaticii potenţiali sînt aşa-zişii „hiperreactivi", ei avînd o hiperreactivitate imunologică şi un titru de anticorpi în ser mărit. Pentru stabilirea titrului respectiv sau a stării imunologice individuale s-ar putea descoperi eventual în masele largi ale populaţiei reumatici potenţiali, care ar putea, printr-un tratament preventiv intens să fie feriţi de izbucnirea bolii Sokolski-Bouillaud. Totuşi, reactivitatea imunologică variază cu timpul, cu vîrsta biologică a bolnavului, cu situaţia geografică şi este influenţată de ocupaţie, alimentaţie, oboseală cerebrală etc. Se pare că reactivitatea imunologică este un factor primar asociat cu patogeneza bolii Sokolski-Bouillaud şi că infecţia reumatică este rezultatul unui conflict între rezistenţa organismului şi virulenţa agentului provocator.

Nesterov şi V. I. Sacicov au referat în 1960 la Congresul de la Piestany despre un antigen specific pentru boala Sokolski-Bouillaud, descoperit în serul bolnavilor, care va permite să ne dăm seama de gradul activităţii procesului şi să facem diagnosticul diferenţial între boala Sokolski-Bouillaud şi alte boli colagene.

În serul bolnavilor cu boala Sokolski-Bouillaud este mărită cantitatea inhibitorilor hialuronidazei; la aceşti bolnavi, activitatea hialuronidazică este crescută. La copiii sub 3 ani, titrul inhibitorilor hialuronidazei este scăzut, reacţia lor imunologică este slabă şi se urcă încet cu vîrsta. Letalitatea cea mai mare a bolii Sokolski-Bouillaud este la copiii de vîrsta aceasta, ei fiind cei mai sensibili la endocardită. În ultimii ani s-a constatat deplasarea debutului bolii Sokolski-Bouillaud spre vîrsta mai tînără a copiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Infecţia streptococică o răspîndesc purtătorii de streptococi hemolitici din nas, care sînt mai periculoşi decît cei cu microbi în gît ; infecţia poate să o predea altor persoane şi bolnavi, dînd o infecţie la urechi sau o infecţie streptococică pe piele.

Infecţiile streptococice se răspîndesc prin contact direct sau prin picături. Transmiterea se face prin picături mari din mucoasele căilor respiratorii superioare ; picăturile mici, sau praful nu transmit. Curăţenia şi aerisirea sînt totuşi necesare pentru prevenirea bolii. Sterilizarea aerului prin raze ultraviolete are o utilitate practică, însă numai în sălile de spitale sau policlinici. Cei bolnavi de infecţie streptococică trebuie izolaţi la fel ca ceilalţi bolnavi cu alte boli contagioase. Nu avem pînă acum un tratament specific pentru a preveni boala ; putem preveni numai infecţia streptococică şi în caz că deja s-a produs să facem un tratament profilactic.

În R.P.R. s-au ocupat de profilaxia bolii Sokolski-Bouillaud : D. Danielopolu, C. Iliescu, A. Moga, I. Nicolau, I. Stoia etc.

Lupta contra acestei boli necesită un sistem de măsuri sociale publice generale, precum şi măsuri medicale speciale. A. I. Nesterov propune ca măsuri profilactice : 1) călirea organismului şi menţinerea unui organism sănătos şi rezistent la toţi copiii şcolari şi tineret prin igienă, alimentaţie, gimnastică, sport, turism, îmbrăcăminte şi încălţăminte potrivită, distribuirea corectă în muncă şi repaus ; 2) asanarea sistematică a aşa-zisului „mediu streptococic" şi lupta activă contra infecţiilor streptococice prin înregistrarea obligatorie a tuturor anginelor, faringitelor acute, administrarea sulfamidelor, a penicilinei, procurarea locuinţelor sănătoase, traiul în aer curat, recomandarea amigdalectomiei în cazuri indicate ; 3) profilaxia individuală contra bolii Sokolski-Bouillaud şi contra recidivelor ei ; 4) executarea unui tratament la toţi bolnavii, hospitalizarea lor la timp în secţii de specialitate şi administrarea medicamentelor moderne ; 5) educaţia sanitară mai ales a părinţilor şi a pedagogilor. După observaţia multor autori, inclusiv şi a lui Nesterov, majoritatea bolnavilor cu boala Sokolski-Bouillaud pleacă din clinică cu reactivitatea imunologică şi generală nerestabilită, fapt care se dovedeşte prin titruri mărite de anticorpi streptococici (ASLO, ASK, ASH), disproteinemie, ancefalogramă patologică şi alte simptome. Tratamentul spitalicesc trebuie să fie perseverent şi îndelungat pînă la dispariţia simptomelor de reumocardită activă şi pînă la complecta refacere a bolnavului.

Profilaxia propriu-zisă se poate împărţi în : a) profilaxia primară a bolii, adică înaintea primului atac ; b) profilaxie secundară sau a recidivelor bolii şi c) profilaxia predispoziţiei, în boala Sokolski-Bouillaud, deci a unei reactivităţi hiperergice ; reumaticii răspund la o infecţie streptococică prin formarea unei cantităţi mai mari de anticorpi decît nereumaticii şi este important să normalizăm reactivitatea imunologică alterată a reumaticului.

Profilaxia primară a infecţiei streptococice constă în scoaterea şi distrugerea completă al streptococului hemolitic A din organism prin ajutorul penicilinei sau al sulfamidelor. După ce s-a dezvoltat infecţia streptococică, nici penicilina, nici sulfamidele nu mai pot preveni boala Sokolski-Bouillaud.

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxia secundară a recidivelor bolii Sokolski-Bouillaud şi a reumocarditei constă într-un tratament prelungit, neîntrerupt, continuu, cu sulfamide sau penicilină.

Afară de chimioterapia profilactică sînt utile şi necesare la copiii predispuşi şi la cei reumatici potenţiali măsuri preventive generale, care au de scop întărirea şi călirea organismului, mărirea rezistenţei nespecifice şi desensibilizarea organismului, normalizarea distoniei neuro-vegetative şi a reactivităţii imunologice alterate; copiii trebuie ţinuţi în aer liber, învăţaţi să facă sistematic şi regulat gimnastică şi sporturi, cu excepţia copiilor cu inima mărită; trebuie să aibă o alimentaţie potrivită, cu proteine, vitamina B şi C, ouă, zarzavaturi şi fructe, aminoacizi, extracte hepatice etc.

a) În profilaxia primară, în cazul unei infecţii acute cu streptococ hemolitic din grupa A, pentru a preveni izbucnirea bolii Sokolski-Bouillaud se întrebuinţează următoarele doze de penicilină: benzatin-penicilină G se dă la copii 600 000 u. într-o injecţie intramusculară, la adulţi 1 200 000 u. Procain-penicilina se dă 300 000 u. la copii, pe timp de 3 zile consecutiv, în total 3 injecţii; la adulţi, 600 000 u. Penicilina G peroral se dă la copii sub 10 ani în doză de 100 000 u., de patru ori pe zi, timp de 10 zile; la adolescenţi, 200 000 u. Penicilina V peroral se dă jumătate doza penicilinei G.

b) În profilaxia secundară, contra recidivelor bolii Sokolski-Bouillaud se dă sulfadiazina în doză de 0,5 g/zi peroral la copii, 1 g/zi la adulţi. Înainte s-a făcut profilaxia secundară cu sulfamide în masă, mai ales în armată şi a fost stabilit că s-a redus frecvenţa recidivelor cu 85%. Astăzi nu se mai face profilaxia în masă cu sulfamide, ci numai în cazuri speciale, profilaxia în masă făcîndu-se cu penicilină astfel: benzatin-penicilină 1 200 000 u., o dată în 28 de zile, sau peroral penicilina G, 100 000—200 000 u., împărţită în două doze pe zi la adolescenţi, jumătate de doză la copii, pe timp de 10 zile pe lună. Profilaxia de lungă durată cu penicilină la copii, care au suferit de boala Sokolski-Bouillaud trebuie să fie efectuată cel puţin timp de 5 ani după terminarea atacului acut, dar mai sigur pînă la vîrsta de 21 de ani; practic, toată viaţa cînd suspectăm recidiva, avem aminocilina care se face la 4—5 zile.

c) Afară de aceasta, la orice bolnav cu boală Sokolski-Bouillaud activă sau cu cardită reumatismală, la care a survenit o reinfecţie cu streptococ hemolitic, trebuie să dăm o dată 2 400 000 u. de benzatin-penicilină sau 500 000 u. de penicilină G, la fiecare 4 ore, intramuscular; în total, 3 000 000 u./zi, pe timp de 10 zile; apoi administrăm pe timp de 11 zile 500 000 u. de penicilină-procainată intramuscular, de două ori pe zi; mai departe, 1 200 000 u. de benzatin-penicilină intramuscular a 22-a zi şi a 43-a zi; în sfîrşit, 1 200 000 u. o dată în 28 de zile, cu care doză continuăm tratamentul profilactic prelungit.

Sulfamidele reprezintă un tratament bacteriostatic; dezavantajul lor este că există streptococi hemolitici rezistenţi la sulfamide şi în 10% din cazuri intoleranţă sub forma de erupţii cutanate, mai frecvente la cei cu albuminurie; complicaţia cea mai gravă este agranulocitoza. Penicilina este nu numai bacteriostatică, ci şi bactericidă; streptococi penicilino-rezistenţi pînă acum nu s-au găsit. Penicilina inhibează formarea

Scanned with OKEN Scanner

antistreptolizinei ; ea se elimină din corp mai rapid ca sulfamidele şi trebuie din cauza aceasta administrată în două doze zilnice. După benzatin-penicilină au apărut recidive numai în 0—17%. Inconvenienţa benzatin-penicilinei este durerea la locul injecţiei, care poate dura 3—4 zile ; la persoanele hipersensibile, mai frecvent la adulţi decît la copii, apare în 1—5% urticarie şi artralgii.

Riscul recidivelor la cei cu boala Sokolski-Bouillaud formează 50% la cei netrataţi profilactic pe o perioadă de lungă durată ; la cei trataţi, numai 10%.

Pentru prevenirea infecţiei cu streptococ hemolitic s-a încercat şi un vaccin, dar din cauza unui număr mare de tipuri de streptococi hemolitici nu s-a reuşit pînă acum să fie făcut un vaccin eficace. În U.R.S.S. s-a încercat a se crea un vaccin formolic, de către Saharov şi Gudkova.

Dacă profilaxia este aplicată sistematic şi regulat, copilul, care a suferit de boala Sokolski-Bouillaud, are în 99%, şansa să scape de recidive. Recidivele sînt mai rare la persoanele care şi-au scos amigdalele. Amigdalectomia nu este un tratament profilactic, dar la cei fără amigdale se normalizează mai rapid starea lor imunologică şi ei răspund mai prompt în perioada de recidivă la corticoterapie. La clinica prof. Valdman din Leningrad au fost studiaţi 512 reumatici, dintre care 106 au avut focare de infecţie ; s-a făcut asanarea focarelor — amigdalectomia, asanarea infecţiilor dentare — la toţi cei 106 bolnavi, care au fost reumatici potenţiali, adică persoane sensibilizate cu hiperreactivitate alergică. Dintre ei au fost 69% clinic şi subiectiv vindecaţi după asanarea focarelor de infecţie.

Copiii predispuşi la reumatism şi reumaticii potenţiali, sînt, în afară de chimioterapia profilactică în R.P.R., supuşi unei cure heliomarine, pentru creşterea rezistenţei şi desensibilizarea organismului, tratamentul acesta contribuind direct şi la prevenirea recidivelor bolii Sokolski-Bouillaud.

Cardita reumatismală apare mai frecvent în recidivele provocate de o reinfecţie cu streptococ hemolitic decît în timpul primului atac ; Spagnuolo şi Feinstein din New-York, pe baza studiilor lor, au afirmat la ultimul Congres de reumatologie de la Roma că valvulita se dezvoltă în majoritatea cazurilor la primul atac, iar dacă bolnavul nu a căpătat-o la primul atac, în atacurile următoare de obicei inima nu se mai prinde. La bolnavii cu valvulite datorite primului atac, recidivele devin foarte periculoase, ele exacerbînd cardita existentă şi contribuind la progresivitatea ei. Cardita reumatismală este mult mai benignă la adulţi decît la copii, care mor de cardită în 10—20% în primii 5 ani după primul atac.

În afară de tratamentul profilactic antistreptococic şi cel general în boala Sokolski-Bouillaud facem şi tratament profilactic antiinflamator al carditei reumatismale şi al insuficienţei cardiace, care constă în tratament cu salicilaţi, corticosteroizi şi repaus în pat. Bywaters şi Thomas din Anglia au efectuat în timp de 5—10 ani un studiu comparativ asupra : a) unui grup de bolnavi cu boala Sokolski-Bouillaud, trataţi numai prin repaus în pat ; b) a unui grup tratat timp de 6 săptămîni cu aspirină, corticosteroizi sau ACTH şi sulfamide şi c) a unui grup tratat 12 săptămîni cu salicilaţi sau cu corticosteroizi. Ei au ajuns la concluzia că în

Scanned with OKEN Scanner

multe cazuri, repausul în pat şi salicilaţii sînt suficiente ; în cazul cînd bolnavul este ameninţat de cardită sau în cardita acută este totuşi necesară hormonoterapia, care trebuie să prevină apariţia carditei cu 24—48 de ore. Prednisonul sau dexametazonul sînt de preferat cortizonului. Salicilatul este contraindicat dacă inima este mărită, — aici avem riscul de edem pulmonar.

În coree nu se dă hormoni, ei mărind iritaţia cerebrală ; se dau sedative.

Nu se recomandă hormonoterapie ca tratament preventiv în timpul infecţiei streptococice ; în această perioadă există în organism o bacteriemie şi nu se recomandă nici asanarea focarelor de infecţie : o amigdalectomie sau o extracţie dentară ar putea declanşa endocardita bacteriană.

S-a constatat că recidivele sînt mai frecvente la bolnavii trataţi exclusiv cu steroizi, fără salicilaţi, decît la cei trataţi cu salicilaţi. Riscul recidivelor este mai mare la bolnavii trataţi cu steroizi pe o perioadă lungă, ca la cei trataţi pe un timp scurt. Dacă toate măsurile de prevenire şi profilaxie sînt riguros aplicate pot fi prevenite 5 din fiecare 6 recidive.

În perioada de inactivitate a bolii Sokolski-Bouillaud se recomandă profilaxia sanatorio-balneară, cu fizio-, climato- şi crenoterapie.

Trebuie evitat orice tratament prea excitant, băile cloruro-sodice diluîndu-se în concentraţie de 2—4%. Climatoterapia dirijată ştiinţific trebuie să ocupe unul din locurile cele mai importante în cadrul tratamentului complex.

Trebuie să folosim aplicaţiile locale de nămol, acesta acţionînd, nu numai prin factorii fizico-chimici, dar mai ales prin substanţele biologice active, pe care le conţin.

În încheiere nu trebuie uitat că pentru menţinerea rezultatelor favorabile ale curei balneare, la întoarcere acasă, copilul trebuie să fie în continuare urmărit activ, iar la nevoie prescrise cure fizioterapice de consolidare.

REZUMAT

Astăzi este posibil să se facă profilaxia bolii Sokolski-Bouillaud prin distrugerea completă a streptococului hemolitic A din organism cu ajutorul penicilinei sau al sulfamidelor. Vaccinul nu s-a dovedit eficace pînă în prezent. Nu se recomandă hormonoterapia ca tratament preventiv şi nici asanarea focarelor de infecţie în timpul infecţiei streptococice din cauza bacteriemiei care există în această perioadă în organism.

Profilaxia este primară, adică înaintea primului atac, secundară, sau contra recidivelor, şi profilaxia predispoziţiei, adică contra unei reactivităţi hiperergice.

Dacă profilaxia este aplicată sistematic şi regulat, copilul care a suferit de boala Sokolski-Bouillaud are în 99 de cazuri din 100 şansa să scape de recidivă.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время представляется возможным осуществлять профилактику болезни Сокольского-Буйо посредством полного уничтожения гемолитического стрептококка А в организме с помощью пенициллина или сульфаниламидов. До настоящего времени действенность вакцины еще не была доказана. Не рекомендуется проведение гормонотерапии в качестве профилактического лечения, а также санации инфекционных очагов во время стрептококковой инфекции вследствие бактериемии существующей в течение этого периода в организме.

Scanned with OKEN Scanner

Профилактика бывает первичной, т.е. до первого приступа, вторичной или против рецидивов, а также может идти речь о профилактике предрасположенности, т.е. против гиперэргической реактивности.

В случае, если профилактика применяется систематически и регулярно, в 99% случаев ребенок, страдавший болезнью Сокольского-Буйо может избегнуть рецидива.

ABSTRACT

Today it is possible to prevent Sokolski-Bouillaud's disease by completely destroying streptococcus hemolyticus A in the organism with the aid of penicillin or sulfonamides. The vaccine has not yet proved efficient. Hormonotherapy is not recommended as a preventive treatment and neither is removal of the infectious foci in the course of streptococcal infection, due to bacteremia that is present at this period in the organism.

Prophylaxis may be primary, that is before the first attack and secondary, i.e. directed against relapses and against a predisposition, that is against a hyperergic reactivity.

When prevention is systematically and regularly applied, the child who has suffered from Sokolski-Bouillaud's disease has 99 chances in a loo to escape without relapses.

RÉSUMÉ

La prophylaxie de la maladie de Sokolsky-Bouillaud est aujourd'hui possible par la destruction complète du streptocoque hémolytique A de l'organisme à l'aide de la pénicilline ou des sulfamides. Le vaccin ne s'est pas avéré efficace jusqu'à présent. L'hormonothérapie en tant que traitement préventif n'est pas recommandable et non plus l'assainissement des foyers d'infection au cours de l'affection streptococcique, à cause de la bactériemie existante pendant cette période dans l'organisme.

On distingue une prophylaxie primaire, c'est-à-dire avant la première attaque, une prophylaxie secondaire ou dirigée contre les récidives et une prophylaxie de la prédisposition, c'est-àdire dirigéee contre une réactivité hyperergique.

En cas d'application systématique et régulière de la prophylaxie chez des enfants ayant souffert de la maladie de Sokolsky-Bouillaud, les chances que la récidive ne se produise plus atteignent une proportion de 99%.

Scanned with OKEN Scanner

CERCETĂRI FARMACODINAMICE ASUPRA UNOR SUBSTANȚE ANTIFIBRILANTE

Prof. *A. TEITEL*, dr. *E. POPESCU* *

Acțiunea antifibrilantelor, atît de utilă deseori în clinică, este puțin cunoscută în ceea ce privește mecanismul său intim. Dintre cele mai utilizate substanțe antifibrilante sînt chinidina și procainamida, iar mai recent, o serie de substanțe care s-au dovedit a avea acțiune antiaritmică atît experimental, cît și clinic, cum sînt : ajmalina (alcaloid din *Rauwolfia serpentina*), ritmolul (diclorură de 2,6-bis (1-piperidil-metil)-4- (α, α-dimetilbenzil)- fenol).

Caracteristic este faptul că substanțe cu structură chimică diferită ca : chinidina (derivat chinolinic), procainamida (derivat de acid paraaminobenzoic), ajmalina (alcaloid cu nucleu indolic), ritmolul (cu structură complet diferită de celelalte) au aceeași acțiune asupra ritmului cardiac, mai ales cînd acesta este dereglat.

Experimental și clinic, procainamida s-a dovedit a avea în general aceleași acțiuni ca și procaina, cu deosebirea că prima prezintă un tropism mai mare pentru inimă, pe cînd acțiunea sa asupra S.N.C. este mai slabă decît a procainei. Cercetarea comparativă a rezultatelor clinice ale celor două substanțe arată superioritatea acțiunii procainamidei, deși datele experimentale nu diferențiază net acțiunile lor antifibrilante.

Cercetări experimentale au urmărit acțiunea antifibrilantelor asupra inimii în fibrilație (produsă prin curent electric, veratrină, clorură de calciu), asupra inimii cu excitabilitate normală, *in situ*, sau asupra inimii izolate, observîndu-se că antifibrilantele prelungesc durata perioadei refractare, deprimă excitabilitatea centrilor heterotopi (previne sau abolește fibrilația din cursul narcozei cu ciclopropan sau cloroform din intervențiile chirurgicale pe inimă, blochează apariția extrasistolelor heterotope).

Plecînd de la observația că atît procainamida, procaina, cît și chinidina, substanțe cu importantă acțiune antifibrilantă, au și acțiuni

* Institutul de medicină și farmacie, București.

anestezice locale, ne-am propus să cercetăm corelațiile care ar putea să existe între acțiunea antifibrilantă și cea anestezică. Pentru aceasta ne-am propus să comparăm acțiunea asupra duratei perioadei refractare a inimii de broască în stare de excitabilitate normală, printr-o metodă cantitativă, a unor substanțe anestezice locale, cu structură chimică diferită de a procainei.

Metoda de lucru. Am lucrat pe inima izolată de broască, excitată electric cu extracurenți de deschidere, produși de o bobină alimentată în primar cu un curent continuu de 6 volți, frecvența folosită fiind cu puțin superioară frecvenței fiziologice a inimii respective, determinată la începutul cercetării. Pentru producerea excitațiilor electrice am folosit vernierul de timp căruia i-am adus o serie de ameliorări, ca : înlocuirea sistemului de came pentru scurtcircuitarea extracurentului de închidere prin rectificatori de seleniu, folosirea a 3 electrozi de platină : unul pentru sistolă, unul comun și al treilea pentru extrasistolă. Acești electrozi se fixează în jurul sinusului venos, adică în acea regiune de unde pleacă stimulii fiziologici ai contracției miocardului. De asemenea am folosit două surse separate, dar identice de curent continuu (unul pentru sistolă, altul pentru extrasistolă) și am înlocuit numărătorul mecanic de impulsuri cu un numărător electromagnetic. Aparatul produce excitații sistolice ritmice și regulate, de durată scurtă, astfel încît fiecare a cincea excitație sistolică să fie urmată de o excitație extrasistolică, care să cadă la început simultan cu cea sistolică, iar apoi să se depărteze succesiv de aceasta cu cîte o fracțiune de timp egală cu 1/100 din durata unui ciclu cardiac. În acest fel, după un număr de 501 sistole reîncepe o nouă perioadă de extrasistole.

Inima de broască, preparată după metoda Straub, este adaptată la canulă, iar sinusul, care se leagă în timpul recoltării cît mai departe de inimă, se introduce prin inelele formate de cei 3 electrozi de platină. După trecerea a 60-100 de minute, necesare pentru adaptarea organului la ritmul fundamental impus de excitațiile sistolice, timp în care răspunsurile inimii devin uniforme, se începe determinarea propriu-zisă a duratei perioadei refractare. Aceasta constă în înregistrarea numărului de excitații extrasistolice care provoacă un răspuns din maximul de 99 extrasistole teoretic posibile în timpul unei perioade de 501 excitații sistolice.

Pentru stabilirea regimului sistolic și extrasistolic al inimii, perfuzată *in vitro* cu soluție Ringer, am făcut cîte 25 de determinări de perioade complete (adică de cîte 501 sistole) și am calculat numărul de extrasistole pentru fiecare perioadă, făcînd apoi media numărului de extrasistole înregistrate în aceste perioade.

Adăugarea în lichidul de perfuzie a unor substanțe medicamentoase duce la modificarea numărului de extrasistole înregistrate ; substanțele care cresc durata perioadei refractare a fibrei miocardice scad, iar cele care micșorează durata ei cresc numărul de extrasistole.

Pentru substanțe care cresc durata perioadei refractare a fibrei miocardice, numărul de extrasistole este mai mic datorită faptului că un număr mai mare de excitații extrasistolice cad în perioada refractară alungită a sistolei precedente și astfel nu mai sînt urmate de răspuns.

Scanned with OKEN Scanner

În continuare am cercetat comparativ acțiunea procainamidei nupercainei, lidocainei, psicainei și larocainei, anestezice locale cu structuri chimice diferite. Concentrația acestor substanțe a fost de 10^{-11} M în baie — concentrație extrem de mică, cu mult sub doza utilizată pentru acțiunea anestezică locală, urmărind a diferenția acest efect de cel antiaritmic.

Rezultate

Prin perfuzarea inimii izolate de broască în condițiile de mai sus am obținut următoarele rezultate :

Martor	31 ± 5	extrasistole
Procaina	17 ± 2	,,
Procainamida	18 ± 4	,,
Nupercaina	28 ± 2	,,
Lidocaina	30 ± 2	,,
Psicaina	27 ± 3	,,
Larocaina	26 ± 2	,,

Deci față de valorile obținute la perfuzia inimii martor :

— procaina, în concentrații de 10^{-11} M, are acțiune de alungire a duratei perioadei refractare a inimii, reducînd numărul de extrasistole cu 43 % (de la 31 la 17) ;

— la această concentrație, acțiunea procainei asupra perioadei refractare este aproximativ egală cu a procainei la molaritate egală ;

— pentru a constata dacă acțiunea de prelungire a perioadei refractare se datorește în mod specific acțiunii anestezice locale am utilizat comparativ nupercaina, lidocaina, psicaina, larocaina în aceeași concentrație ca și procainamida. Am constatat că ele au modificat foarte puțin durata perioadei refractare și aproximativ egal reducerea fiind între 16 % pentru larocainã și 3 % pentru lidocainã, comparativ cu martorul ;

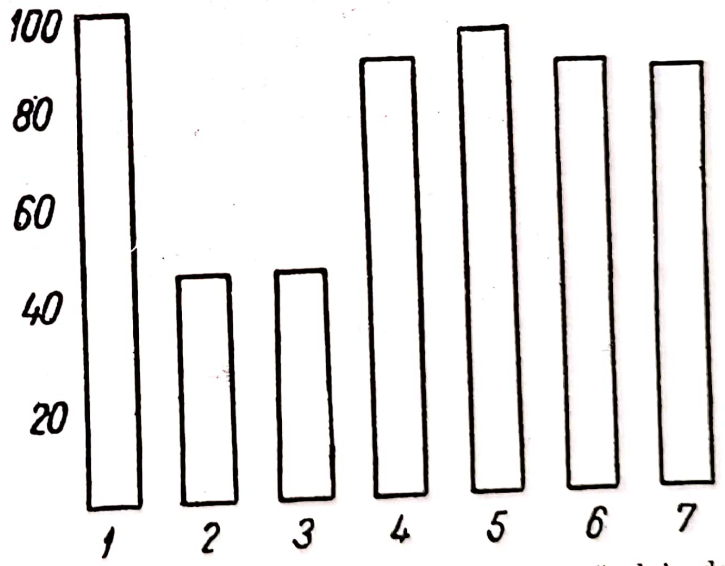


Fig. 1 — Modificarea procentuală a numărului de extrasistole prin perfuzarea inimii cu diferite substanțe. *1* — perfuzia cu soluție Ringer ; *2* — perfuzia cu procainã ; *3*—perfuzia cu procainamidã ; *4* — perfuzia cu nupercainã ; *5* — perfuzia cu lidocainã ; *6* — perfuzia cu psicainã ; *7* — perfuzia cu larocainã.

— la concentrațiile respective, procaina și procainamida au acțiune inotropă pozitivă netă, crescînd amplitudinea contracției inimii cu aproximativ 30 %, acțiune pe care celelalte anestezice utilizate nu o au.

Scanned with OKEN Scanner

Deși este demult cunoscută acțiunea antifibrilantelor asupra duratei perioadei refractare a miocardului, mecanismul intim al acestei acțiuni farmacodinamice este încă departe de a fi lămurit. Unii autori consideră că efectul lor asupra inimii este datorit moleculei întregi, în timp ce alții socotesc că substanțele acționează numai după hidroliza lor la nivelul țesuturilor și în raport cu această hidroliză. În acest sens, lucrări anterioare (2) au demonstrat că acțiunea antifibrilantă a procainamidei și procainei se datorește radicalului dietilaminoetanol. Acest efect pare să fie specific, întrucît modificări minime în structura acestui radical (înlocuirea celor 2 radicali etil ai azotului cu 2 radicali metil) sînt urmate de scăderea importantă a acțiunii caracteristice.

Cercetînd comparativ acțiunea antifibrilantă a procainei și procainamidei cu alte anestezice locale cu structură neprocainică (nupercaina, lidocaina, psicaina, larocaina) am constatat că numai primele două au această acțiune foarte marcată (reducînd numărul de extrasistole cu 43%), pe cînd celelalte anestezice locale influențează în mod nesemnificativ perioada refractară a miocardului, reducînd între 3 și 16% numărul de extrasistole. Datorită acestui fapt considerăm că în ceea ce privește efectul de alungire a perioadei refractare a inimii, aceasta nu este legată de acțiunea anestezică locală, ci de anumite structuri chimice bine definite, foarte posibil acestea fiind legate de radicalul dietilaminoetanol.

Diferența de eficacitate clinică între procaină și procainamidă pare să fie, așa cum sugerează rezultatele noastre, datorită diferenței eventuale a vitezei de hidroliză a moleculelor respective, legătura amidică fiind mult mai ușor de desfăcut decît cea esterică.

La concentrațiile utilizate, 10^{-11} M, am constatat creșterea amplitudinii contracțiilor cardiace după procaină, procainamidă și dietilaminoetanol cu circa 30% față de experiențele martor și față de celelalte anestezice întrebuințate.

Aceasta sugerează ideea că acțiunea de alungire a duratei perioadei refractare a miocardului ar fi rezultatul modificărilor fibrei miocardice, mecanismul fiind diferit de acela al acțiunii anestezice locale, care este un mecanism deprimant al proceselor biologice. El pare să fie legat de efectele de stabilizare a membranelor celulare, provocată de concentrațiile foarte mici de substanță activă.

Această stabilizare a membranelor ar putea să explice prin urmările sale anabolizante, ca și prin modificarea permeabilității membranelor, cele două aspecte aparent contradictorii ale efectelor procainei și derivaților ei activi.

Într-adevăr, o membrană mai stabilă, cu o labilitate mai redusă, ar putea fi mai greu excitabilă, explicînd astfel prelungirea perioadei refractare; în același timp ar putea permite restabilirea la un nivel mai ridicat a rezervelor și potențialului energetic al celulelor musculare respective.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

TEITEL A. — *Bul. Şt. Acad. R.P.R., Secţia Ştiinţe medicale*, 1949, volumul I, nr. 6.
BROWN I., BARBARA V., ACHESON G. — *J. Pharmac. exp. Therap.*, 1951, nr. 102, p. 200.
GHEORGHIU P., STROESCU V., MANUCHIAN M. — *Rev. Fiziol. norm. şi Pat.*, 1957, nr. 1, p. 46.
SCHLACHMAN V., MILTON I. — *Amer. Heart J.*, 1951, nr. 42, p. 284.
TEITEL A, — Comunicare la S.S.M., Secţia de fiziologie normală şi patologică, în şedinţa din 4.II.1960.
DONGEN K. VAN. — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1953, nr. 93, p. 148.
TEITEL A., MARCU C., POPA A., POPESCU E. — Comunicare la S.S.M., Secţia de fiziologie normală şi patologică în şedinţa din 25.IV.1959.
GOODMAN L. S., GILLMAN A. — Pharmacological basis of Therapeutics, New York, 1956, Ed. Macmillan.

REZUMAT

Autorii au cercetat acţiunea antifibrilantă a procainamidei şi a procainei, cît şi a altor anestezice locale cu structură diferită (nupercaina, psicaina, lidocaina) printr-o metodă cantitativă, lucrînd pe cord izolat.

S-a constatat că numai procainamida şi procaina au acţiune marcată de alungire a perioadei refractare (cu 43 %), iar pentru celelalte anestezice folosite, această acţiune este nesemnificativă (între 3 % pentru lidocainã şi 16 % pentru larocainã).

Autorii conchid că efectul de alungire a perioadei refractare a cordului nu este legat de acţiunea anestezică locală, ci de structuri chimice bine definite, de tipul radicalului dietil-aminoetanolic.

РЕЗЮМЕ

Авторы исследовали противофибриллирующее действие прокаинамида и прокаина, а также других местных анестезических средств с различными структурами (нуперкаин, лидокаин, псикаин, ларокаин) применив количественный метод, причем работа проводилась на изолированном сердце.

Отмечено, что только прокаинамид и прокаин обладают выраженным действием продления рефрактарного периода (на 43 %), а для остальных использованных анестезиков этот эффект не является существенным (от 3 % для лидокаина до 16 % ларокаина).

Авторы заключают, что эффект продления рефрактарного периода сердца связан не с местным анестезическим действием, а с хорошо уточненными химическими структурами, типа диэтиламиноэтанолового радикала.

ABSTRACT

Investigations were carried out on the antifibrillation action of procainamide, procaine and other local anaesthetics of a different structure (nupercaine, lidocaine, psicaine, larocaine), by means of a quantitative method, working on the isolated heart.

It was found that only procainamide and procaine have a marked lengthening effect upon the refractory period (by 43 %), whereas with the other anaesthetics used this effect is insignificant (from 3 % for lidocaine to 16 % for larocaine).

The conclusion is drawn that the lengthening effect of the refractory period of the heart is not connected to the local anaesthetic action, but to the well defined chemical structure, of the diethyl-aminoethanol radical type.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié l'action antifibrillante de la procaïnamide et de la procaïne, ainsi que d'autres anesthésiques locaux à structure différente (nupercaïne, lidocaïne, psicaïne), à l'aide d'une méthode quantitative, en travaillant sur le cœur isolé.

On a constaté que seulement la procaïnamide et la procaïne prolongent de manière marquée la période réfractaire (de 43 %), tandis que les autres anesthésiques utilisés n'ont pas, de ce point de vue, une action significative (entre 3 % pour la lidocaïne et 16 % pour la larocaïne).

Les auteurs concluent que l'effet de prolongation de la période réfractaire du cœur n'est pas relié à l'action anesthésique locale, mais à des structures chimiques bien définies, du type du radical diéthyl-aminoéthanolique.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

THE CHALLENGE OF THE CEREBRAL CIRCULATION

*PAUL DUDLEY WHITE, M. D.**

Il is a great pleasure and privilege to pay tribute to Professor C. C. Iliescu, my old friend of London days when we wereboth students of Sir Thomas Lewis.

The subject that I have selected to be included in the birthday volume is on the important relationship of physical fitness to mental and spiritual fitness.

It has been the custom in the teaching and practice of medicine during the last generation to relegate disorders and difficulties of the cerebral circulation to the specialist in neurology, and much of this has been justified. However, we as cardiologists must begin to accept more and more of the responsibility for maintaining an adequate, or even more than adequate, cerebral circulation, and for the protection of our patients and our students and their families from the arterial disease that results in important defects in the blood supply to the brain.

I would like to present my thesis under two headings.

In the first place, there are both physiological and psychological advantages in maintaining a good circulation to the brain. As a biped, man has not yet achieved the ability to maintain an optimal cerebral circulation while living a physically inactive life. It is not appreciated even in medical circles that the muscles of the legs are invaluable aids to the heart in maintaining the circulation of blood throughout the body in the constant struggle against the effect of gravity. Much of man's existenec is spent in the upright position, either standing or sitting, and it is natural for the blood to settle in the lower parts of the legs. To combat this, nature has supplied the veins with valves which allow the blood to flow only in one direction, and that is toward the heart, unless the valves are incompetent. Surrounding many of the veins of the legs and arms are muscles, and since the largest muscles in the body are those of the legs and since it is in that part of the body that the blood settles, exercise of the muscles of the legs and good tone in those muscles act as an accessory pumping

* Boston, Mass., U. S. A.

mechanism. Il is a well known fact that large varicose veins in the legs may harbor so much blood that the brain becomes inadequately supplied, being the most remote part of the body — that is, remote from the ground — in the upright position. This is one reason why elastic stockings and abdominal belts are useful adjuncts when there is stasis of blood and in individuals with sluggish circulation or after sympathectomy. Anyone who repeats Harvey's classical experiment to prove the circulation of blood can quickly demonstrate to himself and others this simple fact of the physiological advantage of good muscle action.

Another very important structure which aids in the maintenance of the circulation of blood to the brain is the diaphragm, one of the most important muscles in the body, wich makes of the thorax a suction pump not only for air but also for blood. Thus, free motion of the diaphragm, unhampered by obstructing fat below and above it, is also an important adjunct to the heart in its circulatory function. Recently I encountered a patient with dyspnea due entirely to weakness of the diaphragm and the thoracic muscles, as a part of the weakness of all the muscles of the body.

There are, of course, other cardiovascular aids to a good circulation beside a healthy heart, strong leg muscles, and a good diaphragm, and these include an elastic aorta, which unfortunately in prosperous countries tends to lose its elasticity early in life, and good differential vasomotor control of various vascular areas of the body which allows maximal circulation to the gastrointestinal tract during digestion and to the muscles during exercise.

The second advantage of vigorous muscular contraction for optimal cerebral function is its psychological effect. The best antidote for nervous tension and emotional stress is without much doubt physical fatigue. This unfortunately has not been adequately understood or practiced, even by the medical profession, and our patients and other laymen often discover it for themselves. A 3-mile walk at a good pace is the minimum of daily exercise that is needed to gain the advantage of this psychological benefit. Many of the world's leaders have discovered this for themselves. When I was in Israel last February I found out that Ben Gurion walks six miles a day routinely. There is really no excuse for saying that we have not time to maintain optimal health of our circulation.

My second thesis is the development of methods for avoiding serious atherosclerotic changes in the arteries supplying the brain blood and for the avoidance of hypertension. Although there may be wonder drugs and magical remedies around the corner, we already are quite aware from the researches already accomplished or in operation that atherosclerosis frequently involves the carotid and vertebral and basilar arteries as well as the coronary arteries, the aorta, and the blood supplies to the legs and the kidneys. Much research is being carried out on the dietary relationships to atherosclerosis and on the relationships of physical activity also, the latter much more recently and still in need of greater cultivation. Those of us who are constantly seeing patients with atherosclerosis coming from all parts of the world are cognizant of the fact that wherever people live prosperously they tend in some way to abuse their prosperity and to develop serious atherosclerosis carlier in life. The facts behind this that are most evident and increasingly elear are overnutrition, which

Scanned with OKEN Scanner

is a type of malnutrition, as serious as that of undernutrition, and physical indolence, due to the fact that we have become slaves to our machines instead of being their masters. It is qute possible also that emotional stress and tobacco may play a role in the early development of atherosclerosis.

In a study comparing atherosclerosis in the arteries of citizens of the U.S.A. with those of Japanese, we have found consistently a greater degree of atherosclerosis in all the arteries of the body in the Americans, but until recently we had not realized that so many of the strokes in both countries are due to ischemic changes, as well as actual infarcts, of the brain from obstructing atherosclerosis and thrombosis in the carotid and vertebral arteries.

In trying to treat and prevent coronary atherosclerosis, which is the commonest type of clinically serious atherosclerosis, we are thereby in addition treating and preventing atherosclerosis of the cerebral circulation. This is an encouraging development of our recent researches. In order to maintain throughout middle age and older ages a good circulation to the brain we must reduce the atherosclerosis of the carotid and vertebral arteries which is now so common.

Educators in general and clergymen, too, are of course aware of the fact that their particular functions are to maintain and develop intellectual and religious health, but they do not seem to realize that this is in large part dependent on a good circulation to the brain, which should be maintained as described above for its physiological and psychological advantages and to avoid early atherosclerosis. The brain is the most important organ in the body, in which are located both our mental activities and our very soul or personality, and we must keep it healthy and free from the disadvantages of poor physiological and psychological function and from defects of blood supply due to obstructions in the arteries. As cardiologists we should blaze the path in this function of ours to maintain health as well as to treat disease. Doubtless we can do this best by setting the example ourselves. In other words, as cardiologists we should not have to diagnose and treat serious atherosclerosis in ourselves. It is up to us to keep our brains and hearts healthy, and by our own example foster the same doctrine in others about us and in the world at large. At present my own experience is that cardiologists fall prey to deficient blood supply to heart and brain as soon in life as all other members of our communities, but this should not be so. Here is a challenge which I address to all scientists and non-scientists alike.

Verbum sat sapienti.

REZUMAT

După ce își exprimă satisfacția pe care i-o procură contribuția sa la volumul omagial al unui coleg din timpul specializării sub îndrumarea lui Sir Thomas Lewis, autorul arată importanța pe care o prezintă un aport de sînge adecvat la creier, aport care chiar în condiții fiziologice nu este totdeauna satisfăcător, deoarece efectele gravitației asupra circulației cefalice nu sînt încă complet rezolvate în ortostatism.

Întoarcerea sîngelui spre inimă este ajutată de următoarele structuri : a) valvele venoase care permit o circulație unidirecțională ; b) diafragmul care face din torace o pompă aspiratoare, atît pentru aer, cît și pentru sînge, și o serie de alte elemente, cum ar fi un miocard sănătos, un bun control vasomotor etc. Cum în jurul venelor membrelor se află dispusă cea mai puternică musculatură a organismului, este clar că efortul fizic care implică contracția musculaturii

Scanned with OKEN Scanner

m. inferioare (sediul cel mai important de stagnare a sîngelui) constituie unul din cele mai bune mecanisme care ajută la pomparea sîngelui spre extremitatea superioară a corpului.

Mişcările diafragmului, nestingherite de ţesut adipos, fac acelaşi oficiu. În afară de avantajele fiziologice, o bună contracţie musculară ajută funcţia creierului prin efectele sale de ordin psihologic; este ştiut că cel mai bun antidot al tensiunii psihice îl constituie efortul fizic. Minimul de efort fizic necesar îl constituie o plimbare zilnică de 4 km făcută în ritm viu şi lipsa de timp nu poate fi o scuză. A doua problemă este aceea a metodelor de depistare a localizării aterosclerozei la vasele cerebrale, tot atît de frecventă ca aceea a coronarelor.

Deşi cercetările ştiinţifice nu au elucidat problema aterosclerozei, se poate afirma cu certitudine că la baza acestei boli se află supraalimentaţia (factor tot atît de nociv ca subnutriţia), sedentarismul fizic şi foarte probabil tensiunea psihică. Modificările ischemice ale creierului produse atît prin tromboze sau obliterări vasculare locale, cît şi prin reducerea fluxului carotidei şi vertebralei reprezintă localizarea cea mai frecventă a aterosclerozei, după cea miocardică. Creierul este cel mai important organ, localizarea activităţii noastre intelectuale şi efective; el este sediul personalităţii noastre şi trebuie să-l ferim de neajunsurile unei circulaţii deficitare. Incumbă cardiologilor misiunea nu numai de tratare a bolilor, ci şi aceea de menţinere a sănătăţii; acest ţel se realizează în primul rînd prin exemplul personal. Nu ar trebui să avem prilejul de a diagnostica o ateroscleroză serioasă la colegii noştri cum din nefericire ni se întîmplă atît de des şi asta depinde de noi.

Cele spuse mai sus constituie un apel adresat atît oamenilor de ştiinţă, cît şi laicilor.

РЕЗЮМЕ

Выражая свое удовлетворение относительно своего вклада в составление юбилейного тома одного из коллег во время специализации под руководством сэра Томаса Люиса, автор отмечает значение соответствующего орошения мозга кровью, которое даже в соответствующих физиологических условиях не всегда удовлетворительно, поскольку эффекты закона притяжения на кровообращение в мозгу при ортостатизме еще не полностью установлены.

Возвращению крови к сердцу способствуют следующие структуры: а) венозные клапаны, позволяющие кровообращение в одном направлении, б) диафрагма, превращающая грудную клетку во всасывающий насос как для воздуха, так и для крови, а также и целый ряд других элементов, среди которых следует отметить здоровый миокард, надлежащий вазомоторный контроль и др. Поскольку вокруг вен конечностей расположена наиболее мощная мускулатура оргнизма, очевидно, что физическое усилие, препятствующее сокращению мышц нижней конечности (наиболее важное месторасположение застоя крови), является одним из самых лучших механизмов, способствующих перекачиванию крови н по направлению к верхней конечности туловища.

Ту же роль играют движения диафрагмы, которым не препятствует наличие жировой ткани. Помимо физиологических преимуществ, надлежащее сокращение мышц способствует функции мозга благодаря своим психологическим эффектам. Известно, что наилучшим средством против психического напряжения является физическая нагрузка. Наименьшая необходимая физическая нагрузка равна ежедневной 4-х километрово прогулке быстрым шагом, причем отсутствие свободного времени не должно служить этому помехой. Второй вопрос—это вопрос методов выявления локализации атеросклероза в мозговых сосудах, столь же частой, как и в коронарных сосудах.

Несмотря на то, что научные исследования еще не вполне выяснили вопрос атеросклероза, все же можно с полной уверенностью утверждать, что в основе этой болезни лежит избыточное питание (фактор столь же вредный, как и недостаточное питание), сидячий образ жизни и, весьма вероятно, психическое напряжение. Ишемические изменения мозга, вызываемые как тромбозами или местными сосудистыми закупорками, так и снижением кровотока вертебральной каротиды, представляют собой наиболее частую локализацию атеросклероза, после локализации в миокарде. Мозг является наиболее важным органом локализации нашей умственной и эффективной деятельности; он является пунктом месторасположения нашего „я", в связи с чем его необходимо охранять от недостатков дефицитного кровообращения. На кардиологах лежит не только задача лечения болезней, но и поддержания здоровья; эту цель претворяют в жизнь в первую очередь путем собственного примера. При этом следовало бы сказать, что в этой свези было бы весьма нормальным если бы нам не прихо-

Scanned with OKEN Scanner

дилось диагностировать серьезные формы атеросклероза у наших коллег, как это, к сожалению, наблюдается на деле довольно часто; это всецело зависит от нас.

Вышесказанное относится как к научным работникам, так и к широкой общественности.

ABSTRACT

The author expresses his satisfaction at being able to contribute to the volume dedicated to a colleague from the time of the post-graduate specialization courses held under Sir Thomas Lewis. The importance of an adequate supply of blood to the brain is pointed out, supply which even under physiologic conditions is not always satisfactory, since the effects of gravitation on cephalic circulation are not yet fully met with in orthostatism.

Return of the blood towards the heart is aided by the following structures: a) the venous valves that permit circulation in a single direction; b) the diaphragma that makes of the thorax a suction pump both for air and for blood, as well as for a number of other factors, such as healthy myocardium, a good vasomotor control etc. As around the veins of the members the most powerful musculature of the organism is distributed, it is clear that the physical effort implied by contraction of the lower member musculature (the most important site of stagnation of the blood) constitutes some of the best mechanisms that help to pump the blood towards the upper extremity of the body.

The movements of the diaphragma, unhindered by the fat tissue, plays the same role. Apart from the physiologic advantages, a good muscular contraction helps the function of the brain by its effects of a psychological order; physical effort is known to be the best antidote for psychical tension. The minimal necessary physical effort is a daily walk of 4 km. done at a lively pace and with no excuse for lack of time. A second question is that of the methods for detecting the localization of atherosclerosis in the cerebral vessels, which is just as frequent as in the coronaries.

Although scientific investigations have not elucidated the problem of atherosclerosis, it may be asserted that overfeeding (a factor as nocuous as subnutrition), a physical sedentary life, and very likely psychical tension, stand at the basis of this disease. Ischemic alterations of the brain, produced by thromboses or local vascular obliteration and by diminution of the blood stream in the vertebral and carotid, represent the most frequent localization of atherosclerosis, after the myocardial localizations. The brain is the most important organ, the site of our intellectual and effective activity, of our personality, and it must be protected from the drawbacks of a deficient circulation. It is incumbent upon heart specialists not only to treat diseases, but also to maintain the health, and this is first achieved by a personal example. There should be no accasion to diagnose serious atherosclerosis among our colleagues, as so often happens unfortunately, and this depends upon us.

The above is an appeal both to scientists and to laymen.

RÉSUMÉ

L'auteur exprime d'abord sa satisfaction d'avoir contribué au volume dédié à l'un de ses collègues de la période de spécialisation sous la direction de Sir Thomas Lewis, et montre ensuite l'importance que présente un apport de sang adéquat au cerveau, apport qui, même dans des conditions physiologiques, n'est pas toujours satisfaisant, car les effets de la gravitation sur la circulation céphalique n'ont pas encore été complétement supprimés en orthostatisme.

Le retour du sang vers le cœur est facilité par les structures suivantes : a) les valvules veineuses qui permettent une circulation en une seule direction, b) le diaphragme qui transforme le thorax en une pompe aspiratoire, aussi bien pour l'air que pour le sang, et une série d'autres éléments, comme un myocarde sain, un bon contrôle vasomoteur etc. Etant donné qu'autour des veines des membres est disposée la plus forte musculature de l'organisme, il résulte clairement que l'effort physique qui implique la contraction de la musculature des membres inferieurs (le siège le plus important de stagnation du sang) constitue l'un des meilleurs mécanismes qui aide à pomper le sang vers l'extrémité supérieure du corps.

Les mouvements du diaphragme, non entravés par le tissu adipeux, font le même office. Outre les avantages physiologiques, une bonne contraction musculaire stimule la fonction du cerveau par ses effets d'ordre psychologique ; on sait que le meilleur antidote de la tension psychique est l'effort physique. Le minimum d'effort physique nécessaire est représenté par une promenade quotidienne de 4 km faite dans un rhytme vif et le manque de temps ne peut pas être invoqué comme excuse pour s'en esquiver. Le second problème est celui des méthodes de dépistage de la localisation de l'athérosclérose au niveau des vaisseaux cérébraux, qui a la même frequence que celle au niveau des coronaires.

Scanned with OKEN Scanner

Bien que les recherches scientifiques n'aient pas éclairci le problème de l'athérosclérose, on peut affirmer avec certitude qu'à la base de cette maladie siègent la suralimentation (facteur tout aussi nocif que la sous-nutrition), la vie sedentaire et très probablement la tension psychique. Les modifications ischémiques du cerveau, produites aussi bien par des thromboses ou oblitérations vasculaires locales, que par la réduction du flux, de la carotide et de la vertébrale, représentent la localisation la plus fréquente de l'athérosclérose, après celle myocardique. Le cerveau est l'organe le plus important, il représente la localisation de notre activité intelectuelle et affective ; il est le siège de notre personnalité et nous devons le protéger des iconvénients d'une circulation déficitaire. Les cardiologues ont la mission non seulement de traiter les maladies, mais aussi de maintenir la santé. Ce but est en premier lieu réalisé par l'exemple personnel. Nous ne devrions pas avoir l'occasion de diagnostiquer une athérosclerose sérieuse, chez nos collègues, comme il arrive malheureusement si souvent. et ceci dépend de nous.

Ce que nous venons d'exposer ci-dessus constitue un appel adressé aussi bien aux hommes de science qu'aux láïques.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor responsabil : dr. ALGEORGE GEORGE
Tehnoredactor : NISIRIUS MARILENA

Dat la cules : 09.11.1963. Bun de tipar : 17.01.1964. Apărut : 1964. Tiraj : 1.000 + 45 ex. legate. Hîrtie : kunstdruck de 100 g/m², 700×1000/16. Coli editoriale : 18,01. Coli de tipar : 15,75. A. : 13912/1963. C.Z. pentru bibliotecile mari : 616.12. C.Z. pentru bibliotecile mici : 616.12.

Întreprinderea poligrafică Informația str. Brezoianu 23—25
București R.P.R., comanda 4871

Scanned with OKEN Scanner